

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

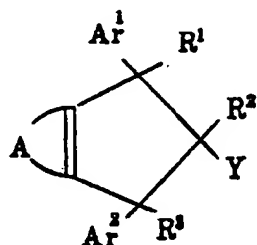


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁶ C07D 405/04, 405/14, A61K 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/05374 (43) 国際公開日 1995年2月23日 (23.02.95)															
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01357 (22) 国際出願日 1994年8月16日 (16. 08. 94) (30) 優先権データ <table border="0"> <tr> <td>特願平5/225100</td> <td>1993年8月18日 (18. 08. 93)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平5/281613</td> <td>1993年10月15日 (15. 10. 93)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平5/285677</td> <td>1993年10月21日 (21. 10. 93)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>08/165880</td> <td>1993年12月14日 (14. 12. 93)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>特願平6/85914</td> <td>1994年3月30日 (30. 03. 94)</td> <td>JP</td> </tr> </table> (60) 法律上関連する他の国内特許文献の表示 (63) 継続による関係 U. S. 08/165880 (一部継続出願) 出願日 1993年12月14日 (14. 12. 93) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石川清文 (ISHIKAWA, Kiyofumi) (JP/JP) 長瀬敏雄 (NAGASE, Toshio) (JP/JP) 間瀬俊明 (MASE, Toshiaki) (JP/JP) 端山 俊 (HAYAMA, Takashi) (JP/JP) 伊原正樹 (IHARA, Masaki) (JP/JP)		特願平5/225100	1993年8月18日 (18. 08. 93)	JP	特願平5/281613	1993年10月15日 (15. 10. 93)	JP	特願平5/285677	1993年10月21日 (21. 10. 93)	JP	08/165880	1993年12月14日 (14. 12. 93)	US	特願平6/85914	1994年3月30日 (30. 03. 94)	JP	錦辺 俊 (NISHIKIBE, Masaru) (JP/JP) 矢野光夫 (YANO, Mitsuo) (JP/JP) 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US (一部継続出願), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。
特願平5/225100	1993年8月18日 (18. 08. 93)	JP															
特願平5/281613	1993年10月15日 (15. 10. 93)	JP															
特願平5/285677	1993年10月21日 (21. 10. 93)	JP															
08/165880	1993年12月14日 (14. 12. 93)	US															
特願平6/85914	1994年3月30日 (30. 03. 94)	JP															
(54) Title : FUSED HETEROAROMATIC CYCLOPENTENE DERIVATIVE HAVING ENDOTHELIN-ANTAGONIST ACTIVITY (54) 発明の名称 エンドセリン拮抗活性を有する複素芳香環融合シクロペンテン誘導体 <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> (57) Abstract <p>A cyclopentene derivative represented by general formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein Ar¹ and Ar² represent each independently phenyl, thienyl, pyridyl, indolyl, benzofuranyl or dihydrobenz furanyl; A represents a group that is combined with the adjacent carb n-carbon double bond to form a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing one to four heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and Y represents -CO-R⁴, SO₃H, PO₃H₂, tetrazol-5-yl, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl or 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl.</p>																	

(57) 要約

一般式



〔式中 Ar^1 、 Ar^2 はフェニル、チエニル、ビリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はジヒドロベンゾフラニル基；Aは隣接する炭素—炭素2重結合と合して、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から選ばれる1—4個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素芳香環を形成する；Yは—CO— R^4 、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール—5—イル基、2—オキソ—3H—1, 2, 3, 5—オキサチアジアゾール—4—イル基又は5—オキソ—4H—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル基を示す。〕で表わされるシクロペンテン誘導体及びその製薬上許容される塩。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EES	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JPN	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明 細 書

エンドセリン拮抗活性を有する複素芳香環縮合シクロペンテン誘導体

5 技術分野

本発明は、内在性の強力な生理活性ペプチドである3種のエンドセリン（エンドセリン-1、エンドセリン-2及びエンドセリン-3）に対する拮抗作用を有する新規化合物、その製造法及びその用途に関するものである。

本発明の化合物は、エンドセリン受容体サブタイプET_A及びET_Bの少なくとも
10 ともいずれか一方の受容体に対して高い親和性を有し、エンドセリンの結合を阻害することにより、血管拡張作用、気管支拡張作用等の平滑筋弛緩作用を有し、医薬の分野、特に高血圧、肺高血圧、レイノー病、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化症、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、再狭窄、前立腺肥大、エンドトキシンショック、エンドトキシンを起
15 因とする多臓器不全や播種性血管内凝固及び／又はシクロスポリン誘発の腎障害や高血圧等の治療剤として利用できる。

背景技術

エンドセリンは21個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、ヒト、ブタの内皮細胞より産生され、強力な血管収縮作用及び持続的で強い昇圧作用を
20 有する〔ネイチャー（Nature）、第332巻、第411頁-第415頁（1988年）参照〕。また、エンドセリンには、構造の類似したファミリーペプチドとして、3種のエンドセリン（エンドセリン-1、エンドセリン-2、エンドセリン-3）が人を含む動物で存在していることが知られ、これらのペプチドは、いずれも血管収縮作用及び昇圧作用を有することが知られている〔プロシーディング・
25 ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）、86, 2863-2867（1989）参照〕。

エンドセリンは、临床上、本態性高血圧患者、急性心筋梗塞患者、肺高血圧患者、レイノー病患者、糖尿病患者、アテローム性動脈硬化症患者の血中及び喘息患者の血中或は気道洗浄液中において正常人に比べ明らかに増加し
30 ていることが報告されている〔日本高血圧学会誌（Japan. J.

Hypertension), 第12巻, 第79頁 (1989年)、ジャーナル・オブ・バスキュ
ラー・メディシン・アンド・バイオロジー (J. Vascular Medicine Biology),
第2巻, 第207頁 (1990年)、ダイアベトロジー (Diabetologia), 第33巻, 第
306頁-第310頁 (1990年)、ジャーナル・オブ・アメリカン・メディカル・
5 アソシエーション (J. Am. Med. Association), 第264巻, 第2868頁 (1990
年) 及びザ・ランセット (The Lancet), 第2巻, 第747頁-第748頁 (1989
年) 及び第2巻, 第1144頁-第1147頁 (1990年) 参照]。

また、実験的脳血管攣縮モデルにおいて、脳血管のエンドセリンに対する
感受性の増加 [日本脳循環代謝学会 (Japan. Soc. Cereb. Blood Flow &
10 Metabol.), 第1巻, 第73頁 (1989年)], 急性腎不全モデルにおけるエンド
セリン抗体による腎機能の改善 [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベス
ティゲーション (J. Clin. Invest.), 第83巻, 第1762頁-第1767頁 (1989
年)], 及び胃潰瘍モデルにおけるエンドセリン抗体による胃潰瘍発生の抑制
[第19回 日本実験潰瘍研究会抄録, 第50頁 (1991年)] 等が報告されてい
15 ることより、エンドセリンはクモ膜下出血後の脳血管攣縮及び急性腎不全の
原因物質のひとつとして考えられている。

更にエンドセリンは血管内皮細胞のみならず、気管上皮細胞、或は腎実質
細胞からも遊離されることが明らかとなっている [フェブス・レターズ
(FEBS Letters), 第255巻, 第129頁-第132頁 (1989年) 及びフェブス・
20 レターズ (FEBS Letters), 第249巻, 第42頁-第46頁 (1989年)]。

エンドセリンは、内因性生理活性ペプチドであるレニン及び心房性ナトリ
ウム利尿ホルモン、更には内皮細胞由来の血管弛緩因子 (EDRF)、トロンボ
キサンA2、プロスタサイクリン、ノルアドレナリン、アンジオテンシンII及
びサブスタンスP等の生理活性物質の遊離を調節していることも見出された
25 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ
(Biochem. Biophys. Res. Commun.), 第157巻, 第1164頁-第1168
頁 (1988年)、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュ
ニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 第155巻, 第167
頁-第172頁 (1989年)、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデ
30 ミー・オブ・サイエンス・オブ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、

第85巻、第9797頁-第9800頁（1989年）、ジャーナル・オブ・カルジオバ
スキュラー・ファーマコロジー（J. Cardiovasc. Pharmacol.）、第13巻、第
S89頁-第S92頁（1989年）、日本高血圧学会誌（Japan. J. Hypertension）、
第12巻、第76頁（1989年）及びニューロサイエンス・レターズ
5（Neuroscience Letters）、第102巻、第179頁-第184頁（1989年）。その
他、消化管平滑筋及び子宮平滑筋をも収縮する作用を有する〔フェブス・レ
ターズ（FEBS Letters）、第247巻、第337頁-第340頁（1989年）、ヨーロ
ピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、第154
巻、第227頁-第228頁（1988年）及びバイオケミカル・アンド・バイオフィ
10ジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochem. Biophys. Res.
Commun.）、第159巻、第317頁-第323頁（1989年）参照〕。

またエンドセリンは、ラット血管平滑筋細胞の増殖を促進することが見出
され、動脈肥厚との関連性が示唆されている〔アテロスクレローシス
（Atherosclerosis）、第78巻、第225頁-第228頁（1989年）参照〕。更に、
15エンドセリンの受容体は末梢組織ばかりではなく中枢組織にも高濃度に存在
することが知られており、脳内に投与したエンドセリンが動物行動の変化を
もたらすことから、エンドセリンは神経機能の調節に対しても重要な役割を
持っていると考えられている〔ニューロサイエンス・レターズ（Neuroscience
Letters）、第97巻、第276頁-第279頁（1989年）参照〕。特に、エンドセ
20リンは、痛覚のメディエーターの一種であることが示唆されている〔ライフ・
サイエンス（Life Sciences）、第49巻、第PL-61頁-第PL-65頁（1991
年）〕。

また、ラットの冠状動脈内皮細胞をバルーンにて障害することにより動脈
内膜の肥厚が観察されるが、エンドセリンはこの内膜肥厚を顕著に増大する
ことが報告されている〔ジャーナル・オブ・カルジオバスキュラー・ファ
25ーマコロジー（J. Cardiovasc. Pharmacol.）、第22巻、第355頁～第359頁
及び第371頁-第373頁（1993年）参照〕。この様に、エンドセリンは経皮血
管拡張術後の再狭窄に関与している可能性が示唆されている。

近年、ヒト前立腺においてエンドセリンA及びB受容体が存在し、エンド
30セリンが強力な収縮作用を示すことが明らかになってきた〔ジャーナル・オ

ブ・ウロロジー (J. Urology)、第151巻、第763頁-第766頁 (1994年) 及びモレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacol.)、第45巻、第306頁-第311頁 (1994年) 参照]。この事は、エンドセリンがヒト前立腺肥大の病態生理において重要な因子の一つとして関与している可能性を示唆している。

一方、エンドトキシンは内因性エンドセリン遊離を促す有力な候補物質の一つである。エンドトキシンを外因的に動物に投与した際、或は培養血管内皮細胞に添加した際に、血中或は培養上清中のエンドセリン濃度が顕著に上昇することが見出されており、エンドセリンがエンドトキシンを起因とする疾患に關与する重要なメディエーターのひとつであると考えられている [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、第161巻、第1220頁 (1989年) 及びアクタ・フィジオリジカ・スカンジナビカ (Acta Physiol. Scand.)、第137巻、第317頁 (1989年)]。

更に、シクロスポリンを培養腎細胞 (LLC-PK1細胞) に添加した際に、エンドセリンの分泌が著明に亢進されることが報告されている [ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、第180巻、第191頁-第192頁 (1990年)]。また、シクロスポリンをラットに投与すると、糸球体濾過量の減少及び血圧の上昇が観察され、この時、循環中のエンドセリン量は顕著な上昇を示していた。このシクロスポリン誘発の腎障害はエンドセリンの抗体を投与することにより抑制される [キドニー・インターナショナル (Kidney Int.)、第37巻、第1487頁-第1491頁 (1990年)]。このように、エンドセリンがシクロスポリン誘発のこれら疾患に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

これらのエンドセリンによるさまざまな作用は、生体内に広く分布するエンドセリン受容体とエンドセリンとの結合により生じることが知られている [アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオリジ (Am. J. Physiol.)、第256巻、第R856頁-第R866頁 (1989年) 参照]。

エンドセリン受容体は今までの研究から少なくとも2種類のサブタイプが存在し、エンドセリンによる血管収縮作用もこれら2種のエンドセリン受容

体サブタイプを介して引き起こされることが知られている [ジャーナル・オブ・カルジオバスキュラー・ファーマコロジー (J. Cardiovasc. Pharmacol.)、第17 (Suppl. 7) 巻、第S119頁-第S121頁 (1991年) 参照]。これらエンドセリン受容体サブタイプ的一方は、エンドセリンファミリーペプチドの
5 ET-3に比べET-1に選択性を有しているエンドセリン受容体 (ET_A) であり、他方はET-1とET-3ではほぼ同等の活性を有するエンドセリン受容体 (ET_B) であり、これらそれぞれの受容体蛋白はそれぞれ異なることが示されている [ネイチャー (Nature)、第348巻、第730頁-第735頁 (1990年) 参照]。

また、これらエンドセリンファミリーペプチド間の選択性の異なる2種の
10 エンドセリン受容体サブタイプの組織内分布は異なっており、ET_A受容体は心血管系に多いのに対して、ET_B受容体は脳、腎臓、肺、心臓、血管など広範囲の組織に分布していることが知られている。

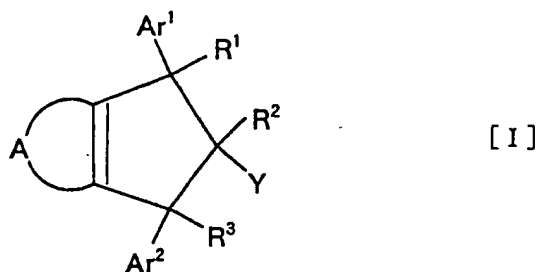
これらエンドセリン受容体へのエンドセリンの結合を特異的に阻害する物質は、上に述べたエンドセリンの種々の生理作用に拮抗し広範な分野で医薬品として有用であると考えられる。しかしながら、前述の如く、エンドセリンの作用は組織によって異なり、ET_A受容体、ET_B受容体のいずれか一方或いは両者を介して発現しているため、さらに効果的にさまざまな疾患でのエンドセリンの作用に拮抗するためには、ET_A、ET_B両受容体のいずれか一方或いは両者に対して強力な拮抗活性を有する非ペプチド性化合物の発明が望まれている。
20

発明の開示

エンドセリンは直接的又は間接的 (種々の内因性物質の遊離を調節) に血管性及び非血管性の平滑筋を持続的に収縮或いは弛緩させる内在性の生理活性物質であり、その過剰生産や過剰分泌は高血圧症、肺高血圧症、レイノー病、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、動脈硬化症、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳血管攣縮及び脳梗塞の病因のひとつであると考えられる。また、再狭窄、前立腺肥大症、エンドトキシンショック或はエンドトキシン起因の多臓器不全、播種性血管内凝固等の疾患及びシクロスポリン誘発の腎障害や高血圧に対してエンドセリンが重要なメディエーターとして働いていることが示唆されている。エンドセリンの受容体としては、ET_A受容体及びET_B受容
30

体が知られており、ET_A受容体拮抗物質とともに、ET_B受容体拮抗物質は、医薬として有用である。本分野においては、既にエンドセリン受容体に対する拮抗作用を有するいくつかの非ペプチド性化合物が開示されているが（例えば、EP 0526708 A1, WO 9308799 A1）、本発明は、これらとは異なる新規構造を有し、ET_A受容体、ET_B受容体の少なくともいずれか一方に対して強く拮抗活性を有する非ペプチド性化合物の発明により、上記の種々の病態に対して従来になく新規な治療法を提供しようとするものである。

本発明者らは、前記の課題を解決するために、種々の誘導体を合成し、そのエンドセリン拮抗活性を調べた結果、一般式



[式中、Ar¹及びAr²は、それぞれ独立して、アリール環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、C₁-C₆アルコキシ基、C₂-C₆アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノ基、C₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルケニル基及びC₂-C₆アルキニル基（但し、該C₁-C₆アルコキシ基、C₂-C₆アルケニルオキシ基、モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノ基、C₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルケニル基及びC₂-C₆アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、C₁-C₆アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノ基、ヒドロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基、C₁-C₆アシロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基、カルボキシC₁-C₆アルコキシカルボニル基、カルボキシC₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カ

ルボキシ基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシ基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基又はジヒドロベンゾフラニル基を示し； R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基又は C_1 - C_6 アルキル基を示すか、或いは R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 が合して単結合を示し；
Yは式： $-\text{CO}-\text{R}^4$ （式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、モノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子が C_1 - C_6 アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリール C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ基を示す）で表される基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示し；Aは、隣接する炭素-炭素2重結合と合して、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる任意の1~4個のヘテロ原子を含む5又は6員環の複素芳香環を示す（但し、該複素芳香環上の任意の1~2個の水素原子は、水酸基、アミノ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、 C_1 - C_6 アルキルチオ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3 - C_8 シクロアルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3 - C_8 シクロアルキル C_1 - C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいN- (C_1 - C_6 アルキル)-N- (C_3 - C_8 シクロアルキル) アミノ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいN- (C_1 - C_6 アルキル)-N- (アロイル) アミノ基、アルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_4 - C_7 環状イミノ基、カルボキシ基、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 C_2 - C_6 アルカノイル基、アロイル基、又は水酸基、アミノ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基及びモノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基か

らなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₈シクロアルキル基、C₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルケニル基若しくはC₂-C₆アルキニル基で置換されていてもよく、又該複素芳香環が少なくとも1個以上の窒素原子を含む時、該窒素原子は酸化されてN-オキシド基を形成していてもよい)] で表される複素芳香環の縮合したシクロペンテン誘導体又はその製薬上許容される塩がET_A受容体、ET_B受容体の少なくともいずれか一方に対して強い拮抗活性を有することを見出し、本発明を完成した。

次に、この明細書に記載されている各種略号の意味を以下に示す。

略号	略号の意味
Et	エチル
Me	メチル
nPr	n-プロピル
iPr	イソプロピル
nBu	n-ブチル
tBu	tert-ブチル
Ph	フェニル
Bzl	ベンジル
c-Pent	シクロペンチル
CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
HMPA	ヘキサメチルホスホリクトリアミド
mCPBA	メタクロロ過安息香酸
NMP	N-メチルピロリドン
NMM	N-メチルモルホリン
EDCI · HCl	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩

	HOBt · H ₂ O	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・ 一水和物
	HOSu	N-ヒドロキシスクシンイミド
	TEA	トリエチルアミン
5	TFA	トリフルオロ酢酸
	THF	テトラヒドロフラン
	TsOH	p-トルエンスルホン酸
	Ts	p-トルエンスルホニル
	Z	ベンジルオキシカルボニル
10	MOPS	3-モルホリノプロパンスルホン酸
	HEPES	2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸
	Tris	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン
	PMSF	フェニルメタンスルホニル フルオライド

15

次に、この明細書において用いられる各種用語の定義を説明する。

本明細書において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

C₁-C₆アルコキシカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

25

モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルア

30

ミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、イソプロピルメチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、エチルイソ
5 プロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジtert-ブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、エチルペンチルアミノカルボニル基、ジイソペンチルアミノカルボニル基、エチルヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

10 C_1-C_6 アルコキシ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

15 C_2-C_6 アルケニルオキシ基とは、炭素数2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基を意味し、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-メチル-3-ブテニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基等を挙げることができる。

20 モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロ
25 ピルメチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、イソペンチルメチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

30 C_1-C_6 アルキル基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、

ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

C₂-C₆アルケニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

C₂-C₆アルキニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基等が挙げられる。

ヒドロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基とは、炭素数2~7個の直鎖状又は分枝状のヒドロシアルキルカルボニル基を意味し、例えばヒドロキシメチルカルボニル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル基、1-ヒドロキシプロピルカルボニル基、1-ヒドロキシブチルカルボニル基、1-ヒドロキシペンチルカルボニル基、1-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル基、3-ヒドロキシプロピルカルボニル基、2-ヒドロキシブチルカルボニル基、4-ヒドロキシペンチルカルボニル基、3-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルボニル基等が挙げられる。

C₁-C₆アシロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基とは、脂肪族又は芳香族のアシロキシ基を有するC₁-C₆アシロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基を意味し、例えばアセチルオキシメチルカルボニル基、1-アセチルオキシエチルカルボニル基、2-アセチルオキシエチルカルボニル基、1-アセチルオキシプロピル

カルボニル基、1-アセチルオキシブチルカルボニル基、1-アセチルオキシペンチルカルボニル基、1-アセチルオキシヘキシルカルボニル基、2-アセチルオキシプロピルカルボニル基、プロピオニルオキシメチルカルボニル基、1-プロピオニルオキシエチルカルボニル基、ブチリルオキシメチルカルボニル基、ペンタノイルオキシメチルカルボニル基、ヘキサノイルオキシメチルカルボニル基、ベンゾイルオキシメチルカルボニル基、1-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、2-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、チエニルカルボニルオキシメチルカルボニル基、フルフリルオキシメチルカルボニル基、ピリジルカルボニルオキシメチルカルボニル基、イミダゾリルカルボニルオキシメチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基とは、炭素数3~10個の直鎖状又は分枝状のカルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニル基、3-カルボキシブトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基とは、炭素数6~16個の直鎖状又は分枝状のカルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニルエトキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシブトキシカルボニルエトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニルメ

トキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニルメ
トキシカルボニル基等が挙げられる。

C₁-C₆アルキルスルホニルアミノカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖
状又は分岐状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノカルボニル基
を意味し、例えばメチルスルホニルアミノカルボニル基、エチルスルホニル
アミノカルボニル基、プロピルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピ
ルスルホニルアミノカルボニル基、ブチルスルホニルアミノカルボニル基、
イソブチルスルホニルアミノカルボニル基、tert-ブチルスルホニルアミノカ
ルボニル基、ペンチルスルホニルアミノカルボニル基、イソペンチルスルホ
ニルアミノカルボニル基、ヘキシルスルホニルアミノカルボニル基等を挙げ
ることができる。

C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐
状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、例えばメチ
ルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルア
ミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、イ
ソブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ペンチルス
ルホニルアミノ基、イソペンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニル
アミノ基等を挙げることができる。

アリールスルホニルアミノ基とは、炭素数6~14個の環状炭化水素系、又
は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ
原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールスルホニルアミノ基を意味
し、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基、チ
エニルスルホニルアミノ基、ピリジルスルホニルアミノ基、フリルスルホニ
ルアミノ基等を挙げることができる。

アリールC₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基とは、上記で定義したC₁-C₆ア
ルキルスルホニルアミノ基のアルキル上に炭素数6~14個の環状炭化水素系、
又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテ
ロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールアルキルスルホニルアミ
ノ基を意味し、例えばベンジルスルホニルアミノ基、フェニルエチルスルホ
ニルアミノ基、フェニルプロピルスルホニルアミノ基、1-メチル-2-フェニル

エチルスルホニルアミノ基、フェニルブチルスルホニルアミノ基、フェニル
ペンチルスルホニルアミノ基、フェニルヘキシルスルホニルアミノ基、ナフ
チルメチルスルホニルアミノ基、ナフチルエチルスルホニルアミノ基、ナフ
チルプロピルスルホニルアミノ基、チエニルメチルスルホニルアミノ基、ピ
5 リジルメチルスルホニルアミノ基、フリルメチルスルホニルアミノ基、チエ
ニルエチルスルホニルアミノ基、ピリジルエチルスルホニルアミノ基、フリ
ルエチルスルホニルアミノ基、チエニルプロピルスルホニルアミノ基、ピリ
ジルブチルスルホニルアミノ基、フリルペンチルスルホニルアミノ基、チエ
ニルヘキシルスルホニルアミノ基等を挙げることができる。

10 C_1 - C_8 アルキルチオ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキ
ルチオ基を意味し、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチ
オ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-イソブ
チルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げ
られる。

15 C_3 - C_8 シクロアルキルアミノ基とは、炭素数3~8個の C_3 - C_8 シクロアルキ
ルアミノ基を意味し、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ
基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロペンチルア
ミノ基、シクロオクチルアミノ基、2-メチルシクロプロピルアミノ基、1-メ
チルシクロブチルアミノ基、2-メチルシクロペンチルアミノ基、2, 2-ジメチ
20 ルシクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

C_3 - C_8 シクロアルキル C_1 - C_8 アルキルアミノ基とは、前記で定義した C_1 - C_8
アルキルアミノ基のアルキル上に炭素数3~8個のシクロアルキル基を有する
シクロアルキルアルキルアミノ基を意味し、例えばシクロプロピルメチルア
ミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シ
25 クロヘキシルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロオク
チルメチルアミノ基、1-シクロプロピルエチルアミノ基、2-シクロプロピ
ルエチルアミノ基、3-シクロプロピルプロピルアミノ基等が挙げられる。

N-(C_1 - C_8 アルキル)-N-(C_3 - C_8 シクロアルキル)アミノ基とは、炭素数
4~15個のN-(C_1 - C_8 アルキル)-N-(C_3 - C_8 シクロアルキル)アミノ基を
30 意味し、例えばN-メチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-メチル-N-シク

ロブチルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルアミノ基、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルアミノ基、N-メチル-N-シクロオクチルアミノ基、N-エチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-ブチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-ペンチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-ヘキシル-N-シクロプロピルアミノ基、N-エチル-N-シクロブチルアミノ基、N-エチル-N-シクロペンチルアミノ基、N-プロピル-N-シクロブチルアミノ基、N-ペンチル-N-シクロペンチルアミノ基等が挙げられる。

N-(C₁-C₆アルキル)-N-(アロイル)アミノ基とは、炭素数6~12個のN-(C₁-C₆アルキル)-N-(アロイル)アミノ基を意味し、例えばN-メチル-N-ベンゾイルアミノ基、N-(1-エチル)-N-ベンゾイルアミノ基、N-(1-プロピル)-N-ベンゾイルアミノ基、(1-ブチル)-N-ベンゾイルアミノ基、(1-ペンチル)-N-ベンゾイルアミノ基、N-(2-エチル)-N-ベンゾイルアミノ基、N-(2-プロピル)-N-ベンゾイルアミノ基、3-ブチル)-N-ベンゾイルアミノ基、(4-ペンチル)-N-ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-ナフトイルアミノ基、N-メチル-N-チエニルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-フリルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-イミダゾイルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

C₄-C₇環状イミノ基とは、炭素数4~7個の環状のイミノ基を意味し、例えば、1-ピロリジニル基、2-メチルピロリジノ基、2,5-ジメチルピロリジノ基、ピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、2,6-ジメチルピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、ヘキサメチレンイミノ基等を挙げることができる。

C₂-C₆アルカノイル基とは、炭素数2~6個の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基を意味し、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、イソプロパノイル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等を挙げることができる。

アロイル基とは、1~3環性の環状炭化水素系、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアロイル基を意味し、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基、ピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チア

ゾリルカルボニル基、オキサゾリルカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、キノリルカルボニル基等を挙げることができる。

5 C_3-C_8 シクロアルキル基とは、炭素数が3~8個のシクロアルキル基を意味し、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基とは、炭素数が3~8個のシクロアルキル基を有する炭素数1~6個のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルプロピル基、3-シクロプロピルプロピル基、4-シクロプロピルブチル基、5-シクロプロピルペンチル基、6-シクロプロピルヘキシル基、シクロブチルメチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等を挙げるすることができる。

次に、一般式 [I] において用いられている符号の意味を具体例を挙げて説明することにより本発明を更に詳細に説明する。

Ar^1 及び Ar^2 は、それぞれ独立して、アリール環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基及び C_2-C_6 アルキニル基（但し、該 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基及び C_2-C_6 アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、 C_1-C_6 アシロキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ

基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシ基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基又はジヒドロベンゾフラニル基を示す。

ここに、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

$\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

モノ若しくはジ $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルアミノカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、イソプロピルメチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、エチルイソプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジtert-ブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、エチルペンチルアミノカルボニル基、ジイソペンチルアミノカルボニル基、エチルヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

C₁-C₆アルコキシ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

5 C₂-C₆アルケニルオキシ基とは、炭素数2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基を意味し、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-ペンテニルオキシ基、3-メチル-3-ブテニルオキシ基、2-ヘキセニルオキシ基等を挙げることができる。

10 モノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロピルメチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、イソペンチルメチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

20 C₁-C₆アルキル基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

30 C₂-C₆アルケニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニ

ル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

C₂-C₆アルキニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基等が挙げられる。

ヒドロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基とは、炭素数2~7個の直鎖状又は分枝状のヒドロシアルキルカルボニル基を意味し、例えばヒドロキシメチルカルボニル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル基、1-ヒドロキシプロピルカルボニル基、1-ヒドロキシブチルカルボニル基、1-ヒドロキシペンチルカルボニル基、1-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル基、3-ヒドロキシプロピルカルボニル基、2-ヒドロキシブチルカルボニル基、4-ヒドロキシペンチルカルボニル基、3-ヒドロキシヘキシルカルボニル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルボニル基等が挙げられる。

C₁-C₆アシロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基とは、脂肪族又は芳香族のアシロキシ基を有するC₁-C₆アシロキシC₁-C₆アルキルカルボニル基を意味し、例えばアセチルオキシメチルカルボニル基、1-アセチルオキシエチルカルボニル基、2-アセチルオキシエチルカルボニル基、1-アセチルオキシプロピルカルボニル基、1-アセチルオキシブチルカルボニル基、1-アセチルオキシペンチルカルボニル基、1-アセチルオキシヘキシルカルボニル基、2-アセチルオキシプロピルカルボニル基、プロピオニルオキシメチルカルボニル基、1-プロピオニルオキシエチルカルボニル基、ブチリルオキシメチルカルボニル基、ペンタノイルオキシメチルカルボニル基、ヘキサノイルオキシメチルカルボニル基、ベンゾイルオキシメチルカルボニル基、1-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、2-ベンゾイルオキシエチルカルボニル基、チエニルカルボニルオキシメチルカルボニル基、フルフリルオキシメチルカルボニル基、ピリジルカルボニルオキシメチルカルボニル基、イミダゾリルカルボニルオ

キシメチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基とは、炭素数3~10個の直鎖状又は分枝状のカルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニル基、3-カルボキシブトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基とは、炭素数6~16個の直鎖状又は分枝状のカルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を意味し、例えばカルボキシメトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシエトキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシプロポキシカルボニルメトキシカルボニル基、1-カルボキシブトキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシエトキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシブトキシカルボニルエトキシカルボニル基、2-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシプロポキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシブトキシカルボニルエトキシカルボニル基、4-カルボキシペントキシカルボニルエトキシカルボニル基、3-カルボキシヘキシルオキシカルボニルメトキシカルボニル基、2-カルボキシ-2-メチルプロピルオキシカルボニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノカルボニル基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノカルボニル基、エチルスルホニルアミノカルボニル基、プロピルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基、ブチルスルホニルアミノカルボニル基、イソブチルスルホニルアミノカルボニル基、tert-ブチルスルホニルアミノカルボニル基、ペンチルスルホニルアミノカルボニル基、イソペンチルスルホ

ニルアミノカルボニル基、ヘキシルスルホニルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

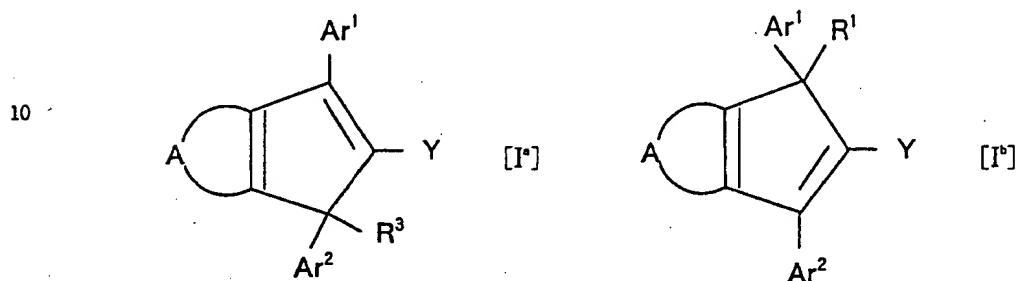
これらのうち、更に好ましい Ar^1 及び Ar^2 は、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、メチレンジオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基及び C_2-C_6 アルキニル基（但し、該 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基及び C_2-C_6 アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、 C_1-C_6 アシロキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい））からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基又はジヒドロベンゾフラニル基である。

R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、或いは R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 が合して単結合を示す。

ここに、 C_1-C_6 アルキル基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-

メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

- 5 R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 が合して単結合を示すとは、一般式 [I] で表される化合物のうち下記の一般式 [I^a] 又は一般式 [I^b] で表される化合物である場合を意味する。



ここに、 Ar^1 、 Ar^2 、A、 R^1 及び R^3 は前記の意味を有する。

- 15 また、Yは式： $-CO-R^4$ (式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリール C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基を示す) で表される基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示す。
- 20

- ここに、 C_1-C_6 アルコキシ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- 25

- モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ
- 30

基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロ
ピルメチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ
イソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、
ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、イソペンチルメチルアミノ
5 基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐
状のアルキル基を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、例えばメチ
ルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルア
ミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、イ
10 ソブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ペンチルス
ルホニルアミノ基、イソペンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニル
アミノ基等を挙げることができる。

アリール環上の任意の水素原子がC₁-C₆アルキル基で置換されていてもよ
い、アリールスルホニルアミノ基とは、アリール環上の任意の水素原子がC₁-
15 C₆アルキル基で置換されていてもよい、炭素数6~14個の環状炭化水素系、
又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテ
ロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールスルホニルアミノ基を意
味し、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基、
チエニルスルホニルアミノ基、ピリジルスルホニルアミノ基、フリルスルホ
20 ニルアミノ基等、又はそれらの芳香環上にC₁-C₆アルキル基を有する置換基
を挙げることができる。

アリール環上の任意の水素原子がC₁-C₆アルキル基で置換されていてもよ
い、アリールC₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基とは、上記で定義したC₁-C₆
アルキルスルホニルアミノ基のアルキル上に炭素数6~14個の環状炭化水素
25 系、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個の
ヘテロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアリールアルキルスルホニル
アミノ基を意味し、例えばベンジルスルホニルアミノ基、フェニルエチルス
ルホニルアミノ基、フェニルプロピルスルホニルアミノ基、1-メチル-2-フェ
ニルエチルスルホニルアミノ基、フェニルブチルスルホニルアミノ基、フェ
30 ニルペンチルスルホニルアミノ基、フェニルヘキシルスルホニルアミノ基、

ナフチルメチルスルホニルアミノ基、ナフチルエチルスルホニルアミノ基、
ナフチルプロピルスルホニルアミノ基、チエニルメチルスルホニルアミノ基、
ピリジルメチルスルホニルアミノ基、フリルメチルスルホニルアミノ基、チ
エニルエチルスルホニルアミノ基、ピリジリエチルスルホニルアミノ基、フ
5 リリエチルスルホニルアミノ基、チエニルプロピルスルホニルアミノ基、ピ
リジルブチルスルホニルアミノ基、フリルペンチルスルホニルアミノ基、チ
エニルヘキシルスルホニルアミノ基等、又はそれらの芳香環上に C_1-C_6 アル
キル基を有する置換基を挙げることができる。

A は、隣接する炭素-炭素2重結合と合して、窒素原子、酸素原子及び硫黄
10 原子からなる群より選ばれる任意の1~4個のヘテロ原子を含む5又は6員環
の複素芳香環を示す（但し、該複素芳香環上の任意の1~2個の水素原子は、
水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、ハロゲン原
子、シアノ基、ニトロ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若
しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基
15 が置換していてもよい C_3-C_8 シクロアルキルアミノ基、アルキル若しくはア
ルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アル
キルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよ
い $N-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-N-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ アミノ基、アルキル
上に水酸基が置換していてもよい $N-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-N-(\text{アロイル})$ ア
20 ミノ基、アルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_4-C_7 環状イミノ基、カ
ルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 C_2-C_6 アルカノイ
ル基、アロイル基、又は水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基及びモノ若し
くはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置
換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シ
25 クロアルキル C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基若しくは C_2-C_6 アルキ
ニル基で置換されていてもよく、又該複素芳香環が少なくとも1個以上の窒
素原子を含む時、該窒素原子は酸化されてN-オキシド基を形成していてもよ
い)。

ここに、 C_1-C_6 アルコキシ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状の
30 アルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ

基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

C₁-C₈アルキルチオ基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキルチオ基を意味し、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若しくはジC₁-C₈アルキルアミノ基とは、アルキル上に水酸基が置換していてもよい、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に1又は2個有するアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロピルメチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、イソペンチルメチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいC₃-C₈シクロアルキルアミノ基とは、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい炭素数3~8個のC₃-C₈シクロアルキルアミノ基を意味し、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基、2-メチルシクロプロピルアミノ基、1-メチルシクロブチルアミノ基、2-メチルシクロペンチルアミノ基、2, 2-ジメチルシクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいC₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆アルキルアミノ基とは、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい炭素数4~14個のC₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆

アルキルアミノ基を意味し、例えばシクロプロピルメチルアミノ基、シクロ
ブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメ
チルアミノ基、シクロヘプチルメチルアミノ基、シクロオクチルメチルアミ
ノ基、1-シクロプロピルエチルアミノ基、2-シクロプロピルエチルアミノ
5 基、3-シクロプロピルプロピルアミノ基、2-シクロブチルエチルアミノ基、
2-シクロペンチルエチルアミノ基等が挙げられる。

アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいN-(C₁-C₆
アルキル)-N-(C₃-C₈シクロアルキル)アミノ基とは、アルキル若しくはアル
キレン上に水酸基が置換していてもよい炭素数4~15個のN-(C₁-C₆アル
10 キル)-N-(C₃-C₈シクロアルキル)アミノ基を意味し、例えばN-メチル-N-
シクロプロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロブチルアミノ基、N-メチル-
N-シクロペンチルアミノ基、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ基、N-メ
チル-N-シクロペンチルアミノ基、N-メチル-N-シクロオクチルアミノ基、
N-エチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-ブチル-N-シクロプロピルアミ
15 基、N-ペンチル-N-シクロプロピルアミノ基、N-ヘキシル-N-シクロプロピ
ルアミノ基、N-エチル-N-シクロブチルアミノ基、N-エチル-N-シクロペン
チルアミノ基、N-プロピル-N-シクロブチルアミノ基、N-ペンチル-N-シク
ロペンチルアミノ基等が挙げられる。

アルキル上に水酸基が置換していてもよいN-(C₁-C₆アルキル)-N-(ア
20 ロイル)アミノ基とは、アルキル上に水酸基が置換していてもよい炭素数6~
12個のN-(C₁-C₆アルキル)-N-(アロイル)アミノ基を意味し、例えばN-
メチル-N-ベンゾイルアミノ基、N-(1-エチル)-N-ベンゾイルアミノ基、
N-(1-プロピル)-N-ベンゾイルアミノ基、(1-ブチル)-N-ベンゾイルアミ
ノ基、(1-ペンチル)-N-ベンゾイルアミノ基、N-(2-エチル)-N-ベンゾイ
25 ルアミノ基、N-(2-プロピル)-N-ベンゾイルアミノ基、3-ブチル)-N-ベ
ンゾイルアミノ基、(4-ペンチル)-N-ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-ナ
フトイルアミノ基、N-メチル-N-チエニルカルボニルアミノ基、N-メチル-
N-フリルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、N-メチル-
N-イミダゾイルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

30 アルキレン上に水酸基が置換していてもよいC₄-C₇環状イミノ基とは、ア

ルキレン上に水酸基が置換していてもよい炭素数4~7個の環状のイミノ基を意味し、例えば、1-ピロリジニル基、2-メチルピロリジノ基、2, 5-ジメチルピロリジノ基、ピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、2, 6-ジメチルピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、ヘキサメチレンイミノ基等を挙げることができる。

C₁-C₆アルコキシカルボニル基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

C₂-C₆アルカノイル基とは、炭素数2~6個の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基を意味し、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、イソプロパノイル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等を挙げることができる、

アロイル基とは、1~3環性の環状炭化水素系、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む複素環系の芳香環基を有するアロイル基を意味し、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基、ピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チアゾリルカルボニル基、オキサゾリルカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、キノリルカルボニル基等を挙げることができる。

C₁-C₆アルキル基とは、炭素数が1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメ

チルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

C_3-C_8 シクロアルキル基とは、炭素数が3~8個のシクロアルキル基を意味し、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

C_2-C_6 アルケニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基とは、炭素数が3~8個のシクロアルキル基を有する炭素数1~6個のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルプロピル基、3-シクロプロピルプロピル基、4-シクロプロピルブチル基、5-シクロプロピルペンチル基、6-シクロプロピルヘキシル基、シクロブチルメチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等を挙げることができる。

C_2-C_6 アルキニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基等が挙げられる。

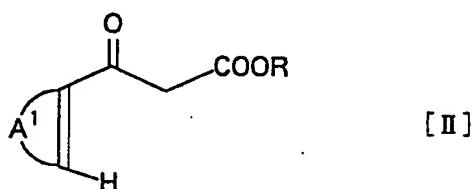
また、Aにおいて、隣接する炭素-炭素2重結合と合して、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる任意の1~4個のヘテロ原子を含む5又は6員環の複素芳香環の具体例としては、フラン環、ピロール環、チオフェン環、ジアゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、ピリジン環、ジアジン環、トリアジン環等が挙げられる。

これらのうち、更に好ましくは、Aが、隣接する炭素-炭素2重結合と合して、5又は6員環の含窒素芳香環、又はこれらのN-オキシド環（但し、該複

素芳香環上の任意の1~2個の水素原子は、水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3-C_8 シクロアルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい $N-(C_1-C_6$ アルキル)- $N-(C_3-C_8$ シクロアルキル)アミノ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよい $N-(C_1-C_6$ アルキル)- $N-($ アロイル)アミノ基、アルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_4-C_7 環状イミノ基、又は水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基及びモノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基若しくは C_2-C_6 アルキニル基で置換されていてもよい)を示す基である場合である。

本発明の一般式 [I] で表される新規複素芳香環縮合シクロペンテン誘導体は、以下に述べる方法により製造することができる。

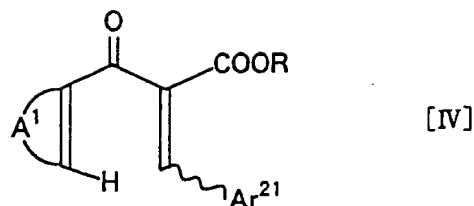
1) 一般式



[式中、 A' はA又はその合成等価体を示し、Rは C_1-C_6 アルキル基を示す] で表される β -ケトエステル誘導体を、ベンゼン、トルエン等の適当な溶媒中、ピペリジン-酢酸等の存在下、 -20°C ~溶媒の沸点温度において、一般式

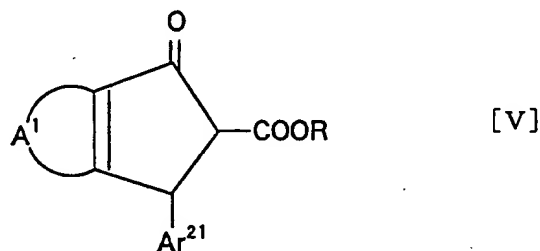


[式中、 Ar^{21} は Ar^2 又はその合成等価体を示す] で表されるアルデヒドと反応させることにより、一般式

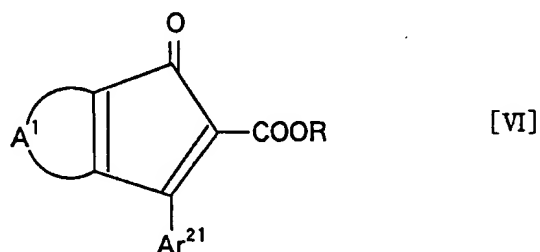


[式中、 Ar^{21} , A^1 及び R は前記の意味を有する] で表される 2-プロペナート誘導体を製造する。

10 次いで、TFA、濃硫酸、過塩素酸、ポリリン酸等のプロトン酸、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウム等のルイス酸存在下、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、 -20°C ～溶媒の沸点温度において、フリーデルクラフツ型の環化反応を行うことにより、化合物 [IV] を一般式



20 [式中、 Ar^{21} , A^1 及び R は前記の意味を有する] で表されるシクロペンテン誘導体へと変換し、さらに、DDQ 酸化、臭素化-脱臭化水素化等の適当な脱水素反応を行うことにより、一般式

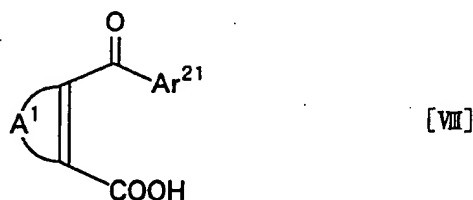


[式中、 Ar^{21} , A^1 及び R は前記の意味を有する] で表される化合物を製造する。

2) 化合物 [IV] は以下の方法により製造することも可能である。



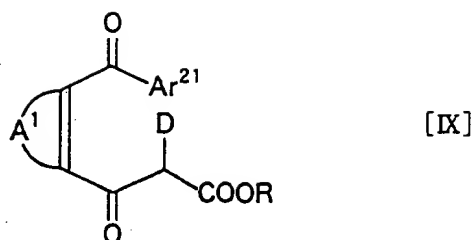
[式中、Metは金属を示し、A¹は前記の意味を有する] で表される化合物を、THF、Et₂O、ジメトキシエタン等の溶媒中、-100℃～室温にて、ハロゲン化アロイル又はアリアルニトリル等と反応させることにより、一般式



15 [式中、Ar²¹及びA¹は前記の意味を有する] で表されるカルボン酸誘導体を製造する。

ここで、化合物 [VII] は、相当するβ-ハロゲンカルボン酸に対して2等量の金属試薬を用いてβ-位をハロゲン-金属交換するか、カルボン酸のβ位水素原子を2等量の強塩基を用いて、直接金属化することにより調製される。用いる金属試薬及び強塩基としてはBuLi、sec-BuLi、tert-BuLi、LDA、金属ナトリウム、金属リチウム等が挙げられる。

20 次に [VIII] のカルボキシル基を活性化するために、[VIII] を塩化チオニル、塩化オキサリル等のハロゲン化剤と-40℃～100℃で反応させるか、あるいはクロロホルム、THF、DMF等の非水溶媒中-20℃～室温にてCDI等の活性化剤と反応させる。ここで生じたカルボン酸の活性化体、即ち酸クロリド、イミダゾリド、活性エステル等をエーテル、THF等の適当な溶媒中-100℃～50℃で1～5当量のマグネシウムマロン酸ジエステル、マロン酸モノエステルマグネシウム塩又は酢酸エステルリチウムエノレート等と反応させ、一般式



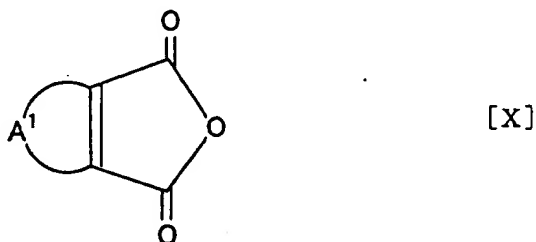
5

10

[式中、DはH、-COOR、-COOMet又は-COOHを示し、Ar²¹、A'、R及びMetは前記の意味を有する]で表されるβ-ケト酢酸誘導体へと変換し、引き続き炭酸ナトリウム等の無機塩基の水溶液中で加熱するか又は塩酸、酢酸、シリカゲル等の酸と0℃～室温で反応させることで、化合物 [VI] を製造することができる。

又、化合物 [VIII] は、一般式

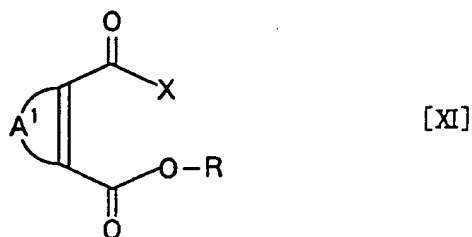
15



20

[式中、A'は前記の意味を有する]で表されるジカルボン酸無水物あるいは、一般式

25



[Xは脱離基を示し、A'及びRは前記の意味を有する]で表されるジカルボン酸モノエステル誘導体に対して、THF、Et₂O等の溶媒中、-100℃～室温にて、一般式

30

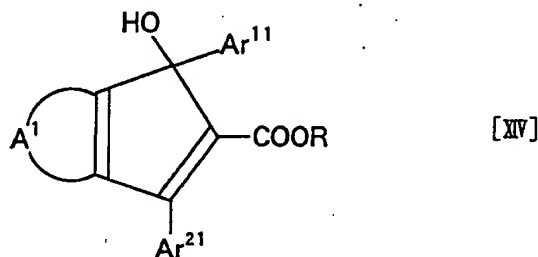


〔式中 Ar^{21} 及び Met は前記の意味を有する〕で表される有機金属試剤を反応させることにより製造することができる。用いる有機金属試薬としては、グリニャール試薬等の有機マグネシウム試剤、有機リチウム試剤や有機亜鉛試剤

3) 化合物〔VI〕に対し、THF、 Et_2O 、ジメトキシエタン等の溶媒中、 -100°C ～室温にて、一般式



〔式中 Ar^{11} は Ar^1 又はその合成等価体を示し、 Met は前記の意味を有する〕で表される有機金属試薬を反応させ、一般式



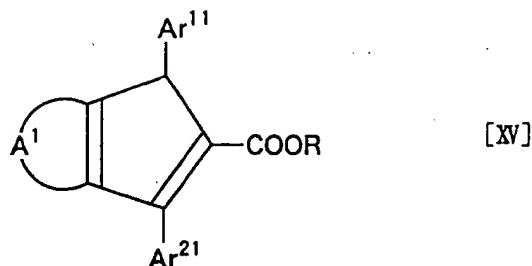
〔式中 Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 A^1 及び R は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造する。化合物〔XIII〕としてはグリニャール試薬等を用いると良好な結果が得られる。

得られた化合物〔XIV〕は、必要に応じて、i) 合成等価体の所望の官能基への変換反応、ii) 保護基の脱保護等を行い、さらにメタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル等の含水溶媒中 NaOH 、 KOH 等の無機塩基や、 HCl 、 TFA 等の酸を用いてエステル部分を加水分解することで、一般式〔I〕において、 R^1 が水酸基である本発明化合物群を製造することができる。

化合物〔XIV〕を、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体等のルイス酸存在下、トリエチルシラン等の還元剤と反応させるか若しくは -78°C ～ 0°C にて亜鉛や鉄等の金属末に酢酸、塩酸等を作用させることにより還元反応を行うか、又は、一旦、エステルを加水分解してから水酸基を還元し再びエステル

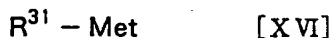
化することにより、一般式

5



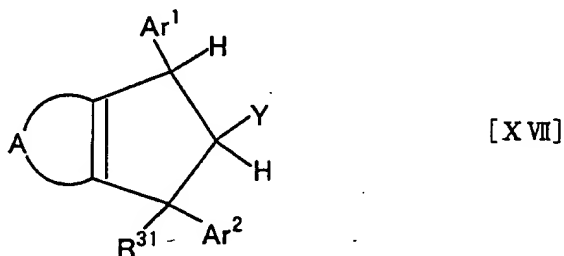
[式中、Ar¹¹、Ar²¹、A¹及びRは前記の意味を有する]で表される化合物を製造し、この化合物に対して一般式

10



[式中、R³¹はC₁-C₆アルキル基を示し、Metは前記の意味を有する]で表される有機金属試剤を共役付加させ、その後、必要に応じて、合成等価体の所望の官能基への変換や保護基の脱保護、エステルの加水分解等適当な変換反応を行うことにより、一般式

15



20

[式中、Ar¹、Ar²、A、R³¹及びYは前記の意味を有する]で表される本発明化合物を製造することができる。

化合物[XV]に対し、前記化合物[XVI]を共役付加させた後、生じた飽和エステル誘導体をDDQ酸化、臭素化-脱臭化水素化等の適当な方法により再びα,β-不飽和エステルとし、一般式

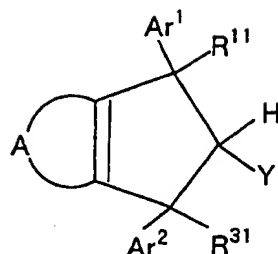
25



[式中、R¹¹はC₁-C₆アルキル基を示し、Metは前記の意味を有する]で表される有機金属試剤を再度共役付加させ、その後、所望により適当な官能基変

30

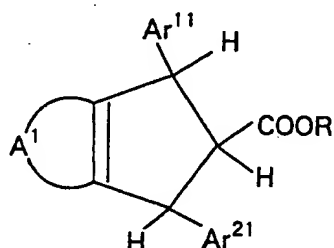
換を行うことにより、一般式



[XIX]

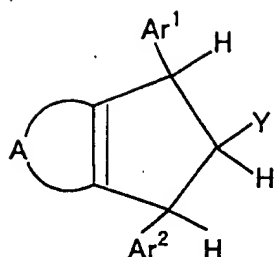
[式中、Ar¹、Ar²、A、R¹¹、R³¹及びYは前記の意味を有する] で表される本発明化合物を製造することができる。

化合物 [XIV] に対し、酢酸、硫酸、過塩素酸等の適当な酸の存在下、Pd-C等の適当な水素添加触媒を用い、常圧～5Kg/cm²程度の水素雰囲気下、常温～50℃にて反応を行うか、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒とメタノール、エタノール、第三ブタノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中、亜鉛末、鉄粉等の金属存在下、酢酸、塩酸等の鉱酸を-78℃～室温で作用させることで二重結合及び水酸基の還元を同時に行い一般式



[XX]

[式中、Ar¹¹、Ar²¹、A¹及びRは前記の意味を有する] で表される化合物を製造し、これに対し必要に応じて合成等価体の所望の官能基への変換、保護基の脱保護やエステル基の加水分解等の適当な変換反応を行うことにより、一般式



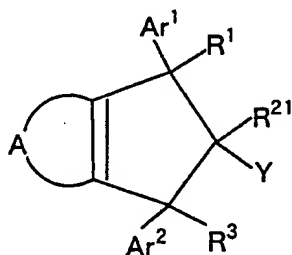
[X XI]

〔式中、Ar¹、Ar²、A及びYは前記の意味を有する〕で表される本発明化合物を製造することができる。

化合物〔XVII〕、〔XIX〕及びそれらの前駆体、又は化合物〔XX〕に対し、THF、Et₂O、DMF、DMSO等の溶媒中、-100℃～100℃でBuLi、LDA、NaH等の塩基存在下、一般式



〔式中、R²¹はC₁-C₆アルキル基を示し、Xは脱離基を示す〕で表される化合物を反応させ、その後、所望により適当な官能基変換を行うことにより、一般式



[X XIII]

〔式中、Ar¹、Ar²、A、R¹、R²¹、R³及びYは前記の意味を有する〕で表される本発明化合物を製造することができる。

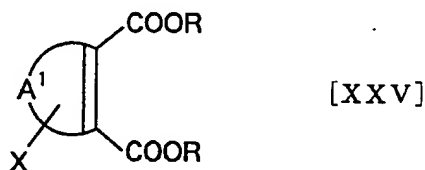
4) 化合物〔V〕を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、DMF、DMSO等の溶媒中、-78℃～室温下、TEA等の有機塩基、水素化ナトリウム等の金属水素化物又はBuLi若しくはLDA等の塩基共存下、無水トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸無水物と反応させ、相当するスルホニルオキシシクロペンタジエン誘導体に変換した後、一般式



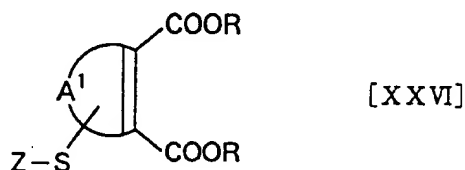
[式中、 Ar^{11} 及びMetは前記の意味を有する]で表される有機金属試剤と反応させ、その後、二重結合の還元、その他所望により適当な官能基変換を行うことで、一般式 [XXI] で表される本発明化合物を合成することができる。

5) 本発明化合物 [I] のうちA及び隣接する炭素-炭素二重結合が合して形成される複素芳香環上に前記の意味を有する置換基を有する化合物は、原料となる [II]、[VII] 及び [X] として複素芳香環上に置換基を有する化合物を用い、前記1) ~4) の方法で合成することができるが、以下の様な方法によって合成することも可能である。

一般式



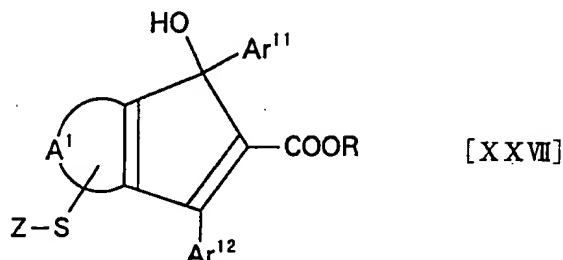
[式中、Xは脱離基を示し、 A' 及びRは前記の意味を有する] に対し、メタノール、THF、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン等の適当な不活性溶媒中、窒素又はアルゴン等の不活性ガス気流下メチルメルカプチド等のアルキルメルカプチドやフェニルメルカプチド等のアリールメルカプチドを作用させ、



[式中、Zは C_1 - C_6 アルキル基又はアリール基を示し、 A' 及びRは前記の意味を有する]で表されるスルフィド体を製造する。このジエステル [XXVI] を

一般式 [X] で表される酸無水物へと導き、これを前記の方法を用いて、一般式

5

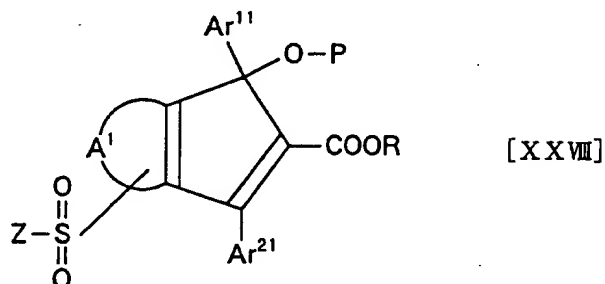


10

[式中、A¹、Ar¹¹、Ar¹²、R及びZは前記の意味を有する] で表されるアルコール体へ変換する。

このアルコール体 [XXVII] の水酸基をトリメチルシリルエトキシメチル基等の適当な保護基で保護した後、複素芳香環に結合している硫黄原子をmCPBA等の酸化剤と反応させ、一般式

15



20

[式中、Pは保護基を示し、A¹、Ar¹¹、Ar²¹、R及びZは前記の意味を有する] で表されるスルホンル体を製造する。

25

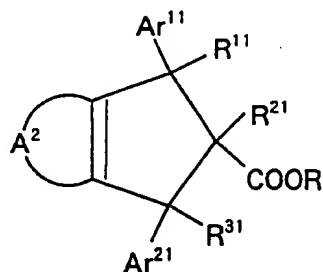
化合物 [XXVIII] に対し、-100℃～室温において、THF、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中、有機リチウム試剤、アミドリチウム、メルカプチド、アルコキシド等の求核試薬を作用させて、複素芳香環上でスルホンル基との置換反応を行い、その後前記の諸反応を行うことにより、本発明化合物 [I] を製造することができる。

30

6) 本発明化合物 [I] のうち、A及び隣接する炭素-炭素二重結合が合して形成される複素芳香環が少なくとも1個の窒素原子を有し、該複素芳香環上にアミノ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若しくはジC₁-C₆アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換してい

てもよいC₃-C₈シクロアルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいC₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいN-(C₁-C₆アルキル)-N-(C₃-C₈シクロアルキル)アミノ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいN-(C₁-C₆アルキル)-N-(アロイル)アミノ基又はアルキレン上に水酸基が置換していてもよいC₄-C₇環状イミノ基を有する化合物については、前記1)~5)の方法で合成することができるが、以下の様な方法によって合成することも可能である。

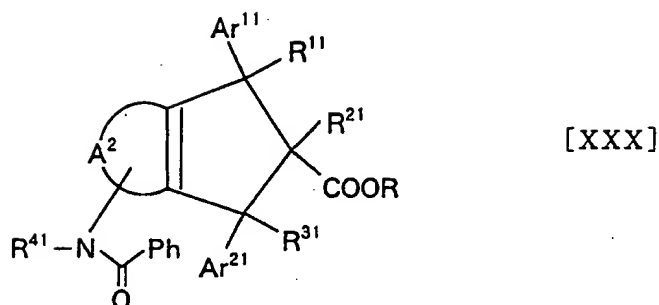
一般式



[XXIX]

[式中、A²はA又はその合成等価体のうち、複素芳香環が少なくとも1個の窒素原子を有するものを示し、Ar¹¹、Ar²¹、R¹¹、R²¹、R³¹及びRは前記の意味を有する]で表される化合物に対し、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸や過ヨウ素酸ナトリウム等の酸化剤を-40℃~室温で作用させて、相当する複素環N-オキシド体を調製し、次いで、一級アミンのN-ベンゾイル体に塩化チオニル若しくは五塩化リン等は無溶媒若しくは、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中、室温~加熱還流温度で反応させて別途調製したイミドイルハライド(該イミドイルハライドの原料となる一級アミンが置換基として水酸基を有する場合、該水酸基は、アセチル基、ベンジル基、ベンゾイル基等の適当な保護基により保護しておくことが望ましい)を、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、DMF等の溶媒中、室温~溶媒の沸点温度で反応させることにより、一般式

5



10

〔式中、 R^{41} は保護された水酸基が置換していてもよい C_1 - C_6 アルキル基を示し、 A^2 、 Ar^{11} 、 Ar^{21} 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{31} 及び R は前記の意味を有する〕で表される化合物を合成する。イミドイルハライドは N -オキシド体に対して 5~30 当量使用し、反応条件には 10~50 当量の炭酸水素カリウム、フッ化セシウム等の無機塩基を共存させておくことが好ましい。

15

20

25

化合物 [XXX] に対し、メタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基を作用させ N -ベンゾイル基を除去し、その後、 R^{41} 上の水酸基の脱保護、分子内若しくは分子間求核置換反応又は分子内若しくは分子間還元アルキル化等による NH 基のアルキル化、 NH 基のアロイル化及び前記の諸反応を行うことにより、本発明化合物 [I] を製造することができる。求核置換反応はリチウムヘキサメチルジシラジド、LDA などのかさ高い強塩基を用い、THF、エーテル等の溶媒中、 -78°C ~室温で、アルキルブロミド、アルキルヨード等のアルキルハライドを反応させることが望ましい。分子内で該置換反応を行う場合には、所望の位置の水酸基をハライド等の脱離基とした後、前記と同様に反応させればよい。還元アルキル化に際しては、ギ酸、ナトリウムシアノボロヒドリド等の還元剤の共存下、ホルマリン、アセトアルデヒド等を反応させる。反応温度は -20°C ~溶媒の沸点温度が好ましい。分子内反応の場合には、所望の位置の水酸基を選択的に酸化してアルデヒド等に変換後、分子間反応と同様の反応に付せばよい。

30

本発明化合物 [I] のうち、これまでにその詳細な製造法の説明のないものについては、前記の諸反応及び実施例に述べられている官能基変換反応や保護及び脱保護反応を必要に応じて組み合わせることにより、製造することができる。

上記製法における反応中間体及び目的物はそれ自体は公知の精製方法（例

えば再結晶、再沈殿、分配操作、順相若しくは逆相クロマトグラフィー又はイオン交換クロマトグラフィー等)により精製することができる。

次に、本発明の複素芳香環縮合シクロペンテン誘導体のエンドセリン拮抗作用について述べる。

5 ET_A受容体へのエンドセリン結合阻害試験

ブタ大動脈平滑筋組織を4℃にて10mM MOPS pH7.4緩衝液中でポリトロンによりホモジェナイズした。ホモジネートにショ糖を20%になるように加え、1000×gにて15分間遠心し、更に上澄を10000×gにて15分間遠心した。この上澄を更に、90000×gにて40分間遠心し、得られた沈澱を5mM
10 HEPES/Tris pH7.4緩衝液中に懸濁させ25mg/mlになるように膜分画を調製した。

この膜分画16μlを50mM Tris/HCl pH7.4緩衝液A (10μM 塩化カルシウム、10μM 塩化マグネシウム、0.1mM PMSF、1μM ペプスタチンA、2μM ロイペプチン、1mM 1, 10-フェナンスロリン、0.1% 牛血清アルブミンを含む) 340μl中に懸濁させた。この懸濁液に、(A) 最終濃度が0.2μMとなる非標識エンドセリン-1 (非特異的結合用)、(B) 緩衝液A (全結合用)、又は(C) 最終濃度が1.1μMとなる試験化合物各々4μlを加え、更にそれぞれに ¹²⁵I-エンドセリン-1 (12000~18000cpm) 40μlを加えた。これらの混合物を25℃にて4時間インキュベーションし、グラスフィルター GF/Cにて濾過を行い、5mM HEPES/Tris pH7.4 (0.3%牛血清アルブミンを含む) にて洗浄後グラスフィルター上の放射エネルギーの測定より本
20 発明化合物1.1μMにおける ¹²⁵I-エンドセリン-1結合阻害率D (%)を次式により求めた。

$$25 \quad D (\%) = 100 - \frac{(C) - (A)}{(B) - (A)} \times 100$$

これらの検定はすべて3重に行った。

本発明の代表化合物の一つである実施例2の化合物2-エナンチオマーAは、ET_A受容体へのエンドセリンの結合を1.1μMの濃度で99%阻害した。

30 ET_B受容体へのエンドセリン結合阻害試験

ブタ小脳を4℃にて10mM MOPS pH7.4緩衝液中でポリトロンによりホモジェナイズした。ホモジネートにショ糖を20%になるように加え、1000Xgにて15分間遠心し、更に上澄を10000Xgにて15分間遠心した。この上澄を更に、90000Xgにて40分間遠心し、得られた沈澱を5mM HEPES/Tris pH7.4緩衝液中に懸濁させ3.3mg/mlになるように膜分画を調製した。

この膜分画16μlを50mM Tris/HCl pH7.4緩衝液A (10μM 塩化カルシウム、10μM 塩化マグネシウム、0.1mM PMSF、1μM ペプスタチンA、2μM ロイペプチン、1mM 1, 10-フェナンスロリン、0.1% 牛血清アルブミンを含む) 340μl中に懸濁させた。この懸濁液に、(A) 最終濃度が0.2μMとなる非標識エンドセリン-1 (非特異的結合用)、(B) 緩衝液A (全結合用)、又は(C) 最終濃度が1.1μMとなる試験化合物各々4μlを加え、更にそれぞれに¹²⁵I-エンドセリン-1 (12000~18000cpm) 40μlを加えた。これらの混合物を25℃にて4時間インキュベーションし、グラスフィルターGF/Cにて濾過を行い、5mM HEPES/Tris pH7.4 (0.3%牛血清アルブミンを含む) にて洗浄後グラスフィルター上の放射エネルギーの測定より本発明化合物1.1μMにおける¹²⁵I-エンドセリン-1結合阻害率D (%)を次式により求めた。

$$D (\%) = 100 - \frac{(C) - (A)}{(B) - (A)} \times 100$$

これらの検定はすべて3重に行った。

本発明の代表化合物の一つである実施例2の化合物2-エナンチオマーAは、ET_B受容体へのエンドセリンの結合を、1.1μMの濃度で80%阻害した。

ブタ摘出冠状動脈標本におけるエンドセリン収縮に対する作用

ブタの冠状動脈を摘出後、幅1mm、長さ10mmのラセン状標本作製した。内皮細胞を剥離した標本を95% O₂、5% CO₂の混合ガスで飽和したクレブス・ヘンゼライト液を満たした5mlのマグヌス管に懸垂し、張力の変化を等尺性に測定記録した。

エンドセリン-1を累積的にマグヌス管内に加えることにより得られた用量

反応曲線に対する本発明化合物の影響を検討した。尚、本発明化合物は最終濃度が10 μ Mとなる様にエンドセリン-1添加20分前にマグナス管内に加えた。

本発明の代表化合物の一つである実施例2の化合物2は、10 μ Mの濃度で、
5 エンドセリン-1の用量反応曲線を顕著に右方向へ移動し、その最大反応には影響を与えなかった。また、本化合物は、単独では上記血管標本に対して何ら作用を示さなかった。以上のように、本発明の化合物は、上記血管標本におけるエンドセリン収縮に対し、顕著な拮抗作用を示した。

ヒトエンドセリン受容体へのエンドセリン結合阻害試験

10 ヒト神経芽細胞株 (SK-N-MC 細胞) 及びヒトジラルディ心臓細胞 (human Girardi heart cells) (いずれも大日本製薬 (株) より購入) を胎児牛血清を含む最少必須培地で培養した。培養した細胞を集め、ポリロンホモジナイザーを用いて4℃にて154mM NaCl、10mM KCl、0.8mM CaCl₂及び20%シヨ糖を含む10mM MOPS緩衝液 (pH7.4) 中でホモジュ
15 ナイズし、ホモジネートを1000 \times gで15分間遠心した。上清を4℃、100,000 \times gでさらに1時間遠心した。得られた沈殿を5mM HEPES/Tris緩衝液 (pH7.4) で洗浄し、膜分画とした。この膜分画を、0.1mM PMSF、1 μ M ペプスタチン、2 μ M ロイペプチン、1mM 1, 10-フェナントロリン、1mM EDTA、10 μ M CaCl₂、10 μ M MgCl₂及び0.1%牛血清アルブミン
20 を含む全量0.4mlの50mM Tris/HCl緩衝液 (pH7.4) 中、試験化合物あるいは溶媒 (1% DMSO) を加え、¹²⁵I-エンドセリン-1と共にインキュベーションした。4時間後、反応液に、0.3%ウシ血清アルブミンを含む冷却した5mM HEPES/Tris緩衝液 (pH7.4, 緩衝液A) を加えた。結合及び非結合の¹²⁵I-エンドセリン-1をワットマンGF/Cガラスフィルターを用いて分離した。濾
25 過後、フィルターを緩衝液Aで洗浄し、ガラスフィルター上の放射エネルギーをガンマカウンターを用いて測定した。非特異的結合は、200nMのエンドセリン存在下で測定した。1.1 μ M濃度における試験化合物の¹²⁵I-エンドセリン-1に対する結合阻害率 (%) を測定した。

本発明化合物の代表化合物である実施例2の化合物2のエナンチオマーA
30 は、ET_A及びET_B受容体に対する¹²⁵I-エンドセリン-1の結合を、それぞれ

99 %及び80 %阻害した。

ウサギ摘出腸骨動脈標本におけるエンドセリン収縮に対する作用

ウサギの腸骨動脈を摘出後、幅1mm、長さ10mmのラセン状標本を作製した。内皮細胞を剥離した標本を95 % O₂、5 % CO₂の混合ガスで飽和したクレブス・ヘンゼライト液を満した5mlのマグヌス管に懸垂し、張力の変化を等尺性に測定記録した。

エンドセリン-1を累積的にマグヌス管内に加えることにより得られた用量反応曲線に対する本発明化合物の影響を検討した。尚、本発明化合物はエンドセリン-1添加20分前にマグヌス管内に加えた。

本発明の代表化合物の一つである実施例2の化合物2は、0.1 μ Mから10 μ Mの濃度で、エンドセリン-1の用量反応曲線を顕著に右方向へ移動し、その最大反応には影響を与えなかった。また、本化合物は、単独では上記血管標本に対して何ら作用を示さなかった。以上のように、本発明の化合物は、上記血管標本におけるエンドセリン収縮に対し、顕著な拮抗作用を示した。

ラットにおける経口投与後の血漿中濃度

SD系雄性ラット（8週令, n = 3）に予め頸動脈カニューレーションを施し、手術から回復後一晩絶食して実験に用いた。本発明の代表化合物の一つである実施例2の化合物2を0.5 % MCに懸濁し、この懸濁液をガベージを用いて胃内に10mg/Kgとなるように強制投与した。投与前及び投与後1及び8時間後に頸動脈カニューレより全血120 μ lをヘパリン摂取し、これを冷却遠心分離（6000rpm, 10分, 4℃）して血漿を得た。この血漿10 μ lにエタノール40 μ lを加え除蛋白し、その冷却遠心分離上清40 μ lに0.2 % TFA 40 μ lを加えて混和し、これをHPLCで分析し、活性本体である実施例2の化合物2-エナンチオマーAの濃度を測定した。

測定条件

分析カラム：ダイセル化学工業, キラルセルOD-R（ ϕ 4.6mm × 250mm）,

移動相：0.1 % TFA-水/0.1 % TFA-アセトニトリル = 75/25,

流速：1.0ml/min, カラム温度：40℃, 注入量：50 μ l,

検出：UV（276nm）

本発明の代表化合物である実施例2の化合物2の経口投与1及び8時間後に、その活性本体であるエナンチオマーAは、血漿中に $8.77 \pm 3.52 \mu\text{g/ml}$ 及び $2.11 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ 存在した。

5 以上のように、本発明化合物は、顕著な経口吸収性と血中持続性を有することが示された。

このように本発明化合物はエンドセリン受容体に対して優れたエンドセリン拮抗作用を有し、医薬品の分野で血管拡張剤及び気管支拡張剤として有用であり、高血圧症、肺高血圧症、レイノー病、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化症、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、再狭窄、前
10 立腺肥大症、エンドトキシンショック、エンドトキシンを起因とする多臓器不全や播種性血管内凝固及び／又はシクロスポリン誘発の腎障害や高血圧等の治療薬となり得る。このような疾患の治療剤として使用する場合、本発明化合物は単独或は他の治療薬と組み合わせて使用することもできる。

本発明化合物は、当分野で公知の固体又は液体の賦形剤担体と混合し、非
15 経口投与、経口投与又は外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤としては、例えば注射剤、吸入剤、シロップ剤若しくは乳剤等の液剤、例えば錠剤、カプセル剤若しくは粒剤等の固形剤又は例えば軟膏、座剤等の外用剤等が挙げられる。また、これらの製剤には必要に応じて助剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤又は界面活性剤等の通常使用される添
20 加剤が含まれていてもよい。添加剤としては注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、ショ糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、エチレングリコール、ショ糖、とうもろこし澱粉、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等が挙げられる。

エンドセリン拮抗物質としての本発明化合物の投与量は、投与方法、患者
25 の年齢、体重、及び治療する患者の容態等に応じて異なるが、成人に対する代表的な投与方法は経口投与又は非経口投与であり、成人患者に対して経口投与の場合1日あたり $0.1 \sim 100\text{mg/Kg}$ 体重であり、非経口投与の場合1日あたり $0.01 \sim 10\text{mg/Kg}$ 体重である。

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、もとより本発明
30 はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (化合物 1)

(1) 2-(4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジンカルボン酸

5 ピリジン-2, 3-ジカルボン酸無水物 (1.0g, 6.7mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、-78℃にて、4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.89M, 8.0ml, 7.1mmol) を滴下した。同温にて1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml) を加えて反応を停止し、混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲル
10 カラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル60/クロロホルム:メタノール=10/1) にて精製し、2-(4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジンカルボン酸 (479mg) を無色固体として得た。

(2) 2-(4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジルカルボニルマロン酸ジエチルエステル

15 2-(4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジンカルボン酸 (475mg, 1.85mmol) に塩化チオニル (11.0ml) を加え、90℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を無水テトラヒドロフランに溶解した。この溶液を減圧下濃縮し、残渣を減圧乾燥した。この残渣を無水テトラヒドロ
20 フラン (6.0ml) -無水ジエチルエーテル (1.0ml) 混合溶媒に溶解し、文献記載の方法 [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.) 第68巻, 1386-1388 (1946)] により調製したジエチル マグネシウムマロナート (2.0M ジエチルエーテル溶液, 1.0ml) を加え、45℃にて1.5時間反応した。1N 塩酸 (10ml) を加え反応を停止した後、混合物を
25 水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得た2-(4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジルカルボニルマロン酸 ジエチルエステルは、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

(3) 6-エトキシカルボニル-5-オキソ-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

30

(2) で得た 2-(4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジルカルボニル
マロン酸 ジエチルエステルに 5%炭酸ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、
10分間加熱還流した。放冷後、上澄みをデカンテーションにて除いた。この
水層を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。一方、残渣は水を加えて加熱
5 還流し、放冷後、飽和食塩水で希釈後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチ
ル層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得た残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン:
酢酸エチル=3:1→2:1→1:1) にて精製し、6-エトキシカルボニル-
5-オキソ-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b]
10 ピリジン (215mg) を橙色油状物として得た。

(4) 6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェ
ニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピ
リジン

6-エトキシカルボニル-5-オキソ-7-(4-メトキシフェニル) シクロペン
15 タ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン (208mg, 0.67mmol) のテトラヒドロ
フラン (5.0ml) 溶液に、氷冷下、3, 4-メチレンジオキシフェニルマグネシ
ウムブロミド (1.08M テトラヒドロフラン溶液, 0.8ml, 0.86mmol) を滴下
し、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (10ml) を加え反応を停止
し、混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無
20 水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得た残渣を、シリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン: 酢酸エチル=
2:1) にて精製し、6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-5-(3, 4-メチレ
ンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ
[2, 1-b] ピリジン (160mg) を黄色泡状物質として得た。

(5) 6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-
メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニ
ル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリ
ジン (130mg) のエタノール (4.0ml) 溶液に、濃硫酸 (2 滴) と 10% Pd-
30 C (60mg) を加え、水素雰囲気下、常温常圧にて激しく攪拌した。反応終了

後、触媒をセライト濾過にて除き、濾液と洗液を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮して得た残渣を、分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (23mg) を淡黄色油状物として得た。

FAB-MS (m/e) : 418 (M + H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.69 (3H, t, J = 7.2Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.78 (3H, s), 3.88 (1H, t, J = 7.6Hz), 4.70 (1H, d, J = 7.6Hz), 4.79 (1H, d, J = 7.6Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.5Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.5Hz), 6.76-6.88 (5H, m), 7.17 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.6Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.8Hz)

Rf 値 : 0.45 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

実施例 2

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (化合物 2)

実施例 1-(5) で得た 6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (20mg, 0.048mmol) のメタノール (1.0ml) 溶液に 4N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテル及び酢酸エチルで洗浄後、1N 塩酸で液性を酸性として、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (16mg) を淡黄色固体として得た。

mp : 230-233 °C (dec.)

FAB-MS (m/e) : 390 (M + H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.15 (1H, t, J = 10.1Hz), 3.73

(3H, s), 4.52 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 6.01
(2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 7.7Hz), 6.84-6.91 (4H, m), 7.15-
7.26 (4H, m), 8.33 (1H, d, $J = 4.1\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.22 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

化合物2は、1 : 1のエナンチオマー混合物である(ラセミ体)。これらのエ
ナンチオマーは光学活性カラムを用いる逆相高速液体クロマトグラフィー
(ダイセル化学工業製, キラルセル OD-R, ϕ 4.6mm \times 250mm, 流速 :
1.0ml/min, 0.1% TFA-水/0.1% TFA-アセトニトリル = 75/25, カラム
温度 : 40°C) により分離することができる。

カラム保持時間

化合物2-エナンチオマーA : 9.8分

化合物2-エナンチオマーB : 12.1分

以下の実施例3~18の化合物は、実施例1及び2と同様の方法により合成し
た。

実施例3

6-エトキシカルボニル-5, 7-ジフェニルシクロペンテノ [1, 2-b] ピリジ
ン

実施例4

(5SR, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5, 7-ジフェニルシクロペンテノ
[1, 2-b] ピリジン

実施例5

6-エトキシカルボニル-5, 7-ジ (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ
[1, 2-b] ピリジン

実施例6

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5, 7-ジ (4-メトキシフェニル) シクロ
ペンテノ [1, 2-b] ピリジン

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{23}H_{21}O_4N + H)^+$ として) :

計算値 : 376.1549

測定値 : 376.1536

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.33 (1H, dd, J = 9.6Hz, 10.0Hz),
 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.63 (1H, d, J = 9.6Hz), 4.71 (1H, d,
 J = 9.6Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.12
 5 (1H, dd, J = 4.6Hz, 8.6Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.20 (2H, d,
 J = 8.8Hz), 7.21-7.30 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 1.4Hz, 4.6Hz)
 Rf 値 : 0.29 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
 = 10 : 1)

実施例 7

10 6-エトキシカルボニル-5, 7-ジ (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ
 ペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 8

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5, 7-ジ (3, 4-メチレンジオキシフェ
 ニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

15 実施例 9

6-エトキシカルボニル-7- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -5- (4-メ
 トキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 10

20 (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -
 5- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

融点 : 195~205 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₁₉NO₅ + H)⁺として) :

計算値 : 390.1341

測定値 : 390.1338

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.30 (1H, dd, J = 9.8Hz, 10.1Hz),
 3.82 (3H, s), 4.61 (1H, d, J = 9.7Hz), 4.68 (1H, d, J = 10.1Hz),
 5.92 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 1.3Hz), 6.74 (1H, dd, J = 1.3Hz,
 7.9Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.13 (1H,
 dd, J = 4.9Hz, 7.7Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.28 (1H, dd, J =
 30 1.6Hz, 7.7Hz), 8.48 (1H, dd, J = 1.6Hz, 4.9Hz)

Rf 値 : 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 20 : 1)

実施例 11

5 6-エトキシカルボニル-5-フェニル-7-(4-メトキシフェニル) シクロペン
テノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 12

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-フェニル-7-(4-メトキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₁₉NO₃ + H)⁺として) :

10 計算値 : 346.1443

測定値 : 346.1444

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.38 (1H, t, J = 9.8Hz), 3.78 (3H,
s), 4.68 (1H, d, J = 9.8Hz), 4.73 (1H, d, J = 9.8Hz), 6.89 (2H,
d, J = 8.8Hz), 7.12 (1H, dd, J = 4.9Hz, 8.6Hz), 7.19 (2H, d, J =
15 8.8Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 8.47 (1H, dd, J = 1.5Hz, 4.9Hz)

Rf 値 : 0.36 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 13

20 6-エトキシカルボニル-7-フェニル-5-(4-メトキシフェニル) シクロペン
テノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 14

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-フェニル-5-(4-メトキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 15

25 6-エトキシカルボニル-5-フェニル-7-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 16

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-フェニル-7-(3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

30 実施例 17

6-エトキシカルボニル-7-フェニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 18

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-フェニル-5-(3,4-メチレンジオキ
 5 シフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{22}H_{17}NO_4 + H)^+$ として):

計算値: 360.1236

測定値: 360.1225

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.35 (1H, t, $J = 9.7Hz$), 4.63 (1H,
 10 d, $J = 9.7Hz$), 4.75 (1H, d, $J = 9.7Hz$), 5.97 (2H, s), 6.72 (1H,
 d, $J = 1.7Hz$), 6.77 (1H, dd, $J = 1.7Hz, 8.0Hz$), 6.81 (1H, d, $J =$
 8.0Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 5.5Hz, 8.3Hz$), 7.20-7.40 (6H, m), 8.48
 (1H, dd, $J = 1.7Hz, 5.5Hz$)

Rf 値: 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール
 15 = 10:1)

以下の実施例 19 及び 20 の化合物は、ピリジン-2, 3-ジカルボン酸無水物
 に替え、ピリジン-3, 4-ジカルボン酸無水物を原料として用い、実施例 1 及
 び 2 と同様の方法により合成した。

実施例 19

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-
 20 5-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-c] ピリジン

mp: 190-192 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{23}H_{19}NO_5 + H)^+$ として):

計算値 390.1341

25 測定値 390.1354

1H -NMR (300MHz, $DMSO-d_6$, δ ppm): 3.18 (1H, t, $J = 10.2Hz$), 3.75
 (3H, s), 4.54 (1H, d, $J = 10.2Hz$), 4.60 (1H, d, $J = 10.2Hz$), 6.02
 (2H, s), 6.79-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.93
 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.23 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 8.00 (1H, s), 8.38 (1H,
 30 d, $J = 4.8Hz$), 12.41 (1H, s)

Rf 値 : 0.49 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノール
= 8 : 1)

実施例 20

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -
5 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-c] ピリジン

mp : 187 °C (dec)

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₁₉NO₅ + H)⁺として) :

計算値 : 390.1341

測定値 : 390.1347

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.18 (1H, t, J = 10.6Hz), 3.76
(3H, s), 4.55 (1H, d, J = 10.6Hz), 4.59 (1H, d, J = 10.6Hz), 6.01
(2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 1.7Hz, 8.1Hz), 6.82-6.90 (3H, m), 6.93
(2H, d, J = 8.5Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.38 (1H,
d, J = 4.6Hz)

15 以下の実施例 21-24 の化合物は、相当する 6-置換ピリジン-2, 3-ジカルボ
ン酸無水物又はその保護体を原料として用い、実施例 1 及び 2 と同様の方法に
より合成した。

実施例 21

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-2-プロポキシ-5- (3, 4-メチレンジオ
20 キシフェニル) -7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジ
ン

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅NO₆ + H)⁺として) :

計算値 : 448.1760

測定値 : 448.1778

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.94 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.68 (2H,
sext, J = 7.2Hz), 3.21 (1H, t, J = 9.3Hz), 3.81 (3H, s), 4.00-4.18
(2H, m), 4.51 (1H, d, J = 9.3Hz), 4.64 (1H, d, J = 9.3Hz), 5.94
(2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.70 (1H, s), 6.71-6.80 (2H,
m), 6.87 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.19 (2H,
30 d, J = 8.7Hz)

Rf 値 : 0.44 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 20 : 1)

実施例 22

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-メチル-5-(3, 4-メチレンジオキシ
フェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン
 mp : 192-194 °C

FAB-MS (m/e, (C₂₄H₂₁NO₅ + H)⁺として) : 404

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.35 (3H, s), 3.08 (1H, t,
J = 10.0Hz), 3.74 (3H, s), 4.46 (2H, t, J = 10.0Hz), 6.00 (2H, s),
 6.75 (1H, dd, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.87-6.91
 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.11-7.17 (3H, m),

Rf 値 : 0.29 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 20 : 1)

実施例 23

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-ブチル-5-(3, 4-メチレンジオキシ
フェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 24

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-エチルアミノメチル-5-(3, 4-メチ
レンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b]
ピリジン

実施例 25

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-
7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシド

実施例 2 で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジ
 オキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリ
 ジン (27.3mg, 0.0701mmol) のクロロホルム-メタノール (10 : 1) (2.8ml)
 溶液にメタクロロ過安息香酸 (24.1mg, 0.14mmol) を加え、室温にて 9 時間
 攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル
 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 30 : 1 : 1) にて精製し、得られ
 た固体を塩化メチレン (20ml) / 水 (2ml) で分配した。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧濃縮することで、(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシド (21.9mg) を淡紫色粉末として得た。

5 mp : 130-134 °C

FAB-MS (m/e, (C₂₃H₁₉NO₆ + H)⁺として) : 406

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.24 (1H, t, J = 5.1Hz), 3.77 (3H, s), 4.87 (1H, d, J = 5.1Hz), 5.01 (1H, d, J = 5.1Hz), 5.91 (2H, s), 6.65-6.61 (2H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.82-6.88 (2H, m),
10 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.31 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 7.8Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.4Hz)

Rf 値 : 0.28 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 30 : 1 : 1)

実施例 26

15 (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルバモイル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 2 で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (27.3mg, 0.0701mmol)、HOBT・H₂O (10.7mg, 0.0700mmol) 及び
20 塩化アンモニウム (7.5mg, 0.14mmol) を DMF (0.70ml) に懸濁し、氷冷下、EDCI・HCl (16.1mg, 0.084mmol)、次いで TEA (20 μl, 0.14mmol) を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応懸濁液に塩化メチレン (0.70ml) を加え、室温で更に 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を水 (2ml) 及び飽和食塩水 (2ml) で洗浄し、無
25 水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得た残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルバモイル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (25.5mg) を無色粉末として得た。

30 mp : 200-203 °C

FAB-MS (m/e , $(C_{23}H_{20}N_2O_4 + H)^+$ として): 389

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.01 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.91 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 5.94-6.00 (2H, m), 6.72-6.74 (1H, m), 6.79-6.82 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m)

Rf値: 0.66 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 10:1)

実施例 27

(5RS, 6SR, 7SR)-6-メタンスルホニルアミノカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 2 で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (23.4mg, 0.0601mmol)、メタンスルホンアミド (14.4mg, 0.151mmol) 及び DMAP (8.8mg, 0.72mmol) を DMF (0.60ml) に溶解し、氷冷下、EDCI·HCl (40.4mg, 0.21mmol) を加え、室温にて 78 時間攪拌した。真空ポンプ減圧下にて溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル-水に分配した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 10:1) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-メタンスルホニルアミノカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (17.0mg) を無色粉末として得た。

mp: 113-118°C

FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{22}N_2O_6S + H)^+$ として): 467

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.06 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.21 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.95-6.05 (2H, m), 6.68-6.86 (3H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)

Rf 値 : 0.58 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 28

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 6 - (4-イソプロピルベンゼンスルホニルアミノカルボ
ニル) - 5 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7 - (4-メトキシフェニル) シ
クロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

4-イソプロピルベンゼンスルホニルアミドを用い、実施例 27 と同様の方法
で合成した。

mp : 104-110 °C

10 FAB-MS (m/e, (C₃₂H₃₀N₂O₆S + H)⁺として) : 571

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.31 (6H, d, J = 6.9Hz), 2.94 (1H,
t, J = 10.2Hz), 3.04 (1H, sept, J = 6.9Hz), 3.82 (3H, s), 4.51 (1H,
d, J = 10.2Hz), 4.54 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.95-6.02 (2H, m), 6.57
(1H, d, J = 1.7Hz), 6.62 (1H, dd, J = 1.7Hz, 8.0Hz), 6.77 (1H, d,
15 J = 8.0Hz), 6.84-6.92 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.08-7.14 (1H,
m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.87-7.93 (2H, m),
8.42-8.46 (1H, m)

Rf 値 : 0.69 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

20 実施例 29

6-カルボキシ-5-ヒドロキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7-
(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

実施例 1- (4) で得た 6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-5- (3, 4-メ
チレンジオキシフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンタ-
25 1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジンを用い、実施例 2 と同様の方法により合成し
た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.88 (3H, s), 5.90-5.95 (2H, m),
6.74 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.00-7.05 (3H,
m), 7.16 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.5Hz, 7.6
30 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 1.5Hz, 4.9Hz)

実施例 30

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

5 (1) 2- (2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルカルボニル) - 3-ピリジニカルボン酸

ピリジン-2, 3-ジカルボン酸無水物 (1.92g, 12.9mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液中に、2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルプロミド (3.77g, 12.9mmol) と BuLi (1.6M ヘキサン溶液, 8.85ml, 14.2mmol) より-78℃にて調製した2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルリチウムのテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を、-78℃で5分間かけて加えた。混合液を室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を1N塩酸-酢酸エチルで分配した。酢酸エチル層を1N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得た残渣を1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチル及びクロロホルムで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、クロロホルム及びクロロホルム-エーテルから再結晶し、2- (2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルカルボニル) - 3-ピリジニカルボン酸 (2.03g) を無色固体として得た。

(2) 6-エトキシカルボニル-7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) で得た2- (2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルカルボニル) - 3-ピリジニカルボン酸を用い、実施例1- (2) ~ (5) と同様の方法により、6-エトキシカルボニル-7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

(3) 6-エトキシカルボニル-7- (2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

30 (2) で得た6-エトキシカルボニル-7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル

ル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (15mg, 0.035mmol) の DMF (1ml) 溶液中に、氷冷下、水素化ナトリウム (1.60mg, 0.040mmol) の DMF (1.0ml) 懸濁液を加え、氷冷下 30 分、さらに室温で 30 分撹拌した。この溶液の中に、ブromo酢酸エチル (5.74 μ l, 0.052mmol) を加え、室温で 12 時間、さらに 50 度で 3.5 時間加熱撹拌した。反応液に 1N 塩酸を加え、クロロホルム-水にて分配した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (8.8mg) を淡黄色固体として得た。

(4) (3) で得た 6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (8.8mg, 0.017mmol) のメタノール (0.5ml) 溶液に 4N 水酸化ナトリウム水溶液 (41.4 μ l, 0.17mmol) を加え、室温にて 3 日間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1N 塩酸で pH2-3 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空ポンプにて乾燥し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (4.9mg) を橙色粉末として得た。

融点: 154~156 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₂₁NO₈ + H)⁺として):

計算値: 464.1345

測定値: 464.1356

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD = 4/1, δ ppm): 3.66 (1H, t, J = 10.3Hz), 3.80 (3H, s), 4.60 (2H, ABq, J = 16.4Hz, $\Delta \nu$ = 47.0Hz), 4.67 (1H, d, J = 10.3Hz), 5.10 (1H, d, J = 10.3Hz), 5.97 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.5Hz, 8.3Hz), 6.76 (1H,

s), 6.80 (2H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 5.5\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.48 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.5Hz)

Rf 値 : 0.24 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄ / クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 31

(5RS, 6SR, 7RS) - 6-カルボキシ-5- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 7- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-c] ピリジン

ピリジン-3, 4-ジカルボン酸無水物を用いて、実施例 30 と同様の方法により合成した。

実施例 32

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 30- (2) で得た 6-エトキシカルボニル-7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 2 と同様の方法により合成した。

実施例 33

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

2- (tert-ブチルジメチルシロキシ) エチルブロミドを用い、実施例 30- (3), (4) と同様の方法により合成した。

実施例 34

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-メチルアミノエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 33 で得られた 6-エトキシカルボニル-7- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペ

ンテノ [1, 2-b] ピリジンを常法により相当するトシル体へと変換し、該トシル体に対しメチルアミンを反応させてメチルアミノ体とし、さらに実施例 2 と同様にエステル部位をケン化することにより、(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-メチルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを合

5 成した。

以下の実施例 35-45 の化合物は、上記と同様の方法により合成した。

実施例 35

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-エトキシメチル-7-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

10

実施例 36

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルシクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

15

実施例 37

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-イソブチル-7-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

20

実施例 38

6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン

25

実施例 39

6-カルボキシ-5-ヒドロキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルシクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

30

実施例 40

(5RS, 6SR, 7RS)-6-カルボキシ-5-ヒドロキシ-7-(4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

30

実施例 41

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (4-ヒドロキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 42

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [4- (2-ヒドロキシアミノ) フェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 43

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [4- (2-メチルアミノ) フェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 44

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (4-ヒドロキシメチルフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 45

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- (3-チエニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 46

(5RS, 6SR, 7SR) - 7- (4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6- (2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアゾール-4-イル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 26 で合成した (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルバモイル-7- (4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、文献記載の方法 (ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J. Med. Chem.) 1993 年, 36 巻, 2485-2493 頁) により、表題化合物を合成した。

実施例 47

(5RS, 6SR, 7SR) - 6- (5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 26 で合成した (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルバモイル-5- (3, 4-メチ

レンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、文献記載の方法 (ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J.Med.Chem.) 1992年, 35巻, 3691-3698頁) により、表題化合物を合成した。

5 mp : 251-255 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{19}N_3O_5 + H)^+$ として) :

計算値 430.1403

測定値 430.1400

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.32 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.74
10 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.02
(2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.3$ Hz, 7.8Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz),
6.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.18 (2H, d,
 $J = 8.7$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 7.7Hz), 7.31 (1H, d, $J =$
7.7Hz), 8.39 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 12.56 (1H, brs)

15 R_f 値 : 0.21 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノール
= 20 : 1)

実施例 48

(5RS, 6SR, 7SR)-6-(テトラゾール-5-イル)-5-(3, 4-メチレンジオ
キシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジ
20 ン

実施例 26 で合成した (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルバモイル-5-(3, 4-メチ
レンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-
b] ピリジンを用い、文献記載の方法 (ジャーナル・オブ・オーガニックケミ
ストリー (J.Org.Chem.) 1991年, 56巻, 2400-2404頁) により、表題化合
25 物を合成した。

mp : 264-266 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{23}H_{19}N_5O_3 + H)^+$ として) :

計算値 414.1566

測定値 414.1561

30 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.71 (3H, s), 3.86 (1H, t,

$J = 10.9\text{Hz}$), 4.63 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$),
 6.00 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.85 (1H, d, $J =$
 1.7Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.11 (2H,
 d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 4.6\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.30 (1H, dd, $J =$
 1.8Hz , 7.7Hz), 8.40 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 4.6Hz)

Rf 値 : 0.23 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノール
 = 10 : 1)

実施例 49

(5RS, 6SR, 7SR) - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 6 - メトキシカ
ルボニル - 7 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2 - b] ピリジン

実施例 2 で合成した (5RS, 6SR, 7SR) - 6 - カルボキシ - 5 - (3, 4 - メチレ
 ンジオキシフェニル) - 7 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2 - b]
 ピリジンのナトリウム塩 (30mg, 0.073 ミリモル) を DMF (1ml) に溶解し、
 メタノール (15 μ l) を加えた。氷冷下 EDCI \cdot HCl (21mg) 及び DMAP
 (2mg) を加え、反応液を室温にて 12 時間攪拌後、酢酸エチル及び 10% クエ
 ン酸にて分配した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水、飽和 NaCl 水にて洗浄し、
 MgSO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (20.2mg) を無色粉末と
 して得た。

mp : 140 - 141.5 $^{\circ}\text{C}$

高分解能 FAB-MS (m/e , (C₂₄H₂₁NO₆ + H)⁺として) :

計算値 404.1498

測定値 404.1510

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.27 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.64
 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J =$
 10.0Hz), 5.92-6.01 (2H, m), 6.66-6.83 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J =$
 8.5Hz), 7.09-7.20 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.29 (1H,
 d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 4.6\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン : 酢酸エチル =
 1 : 1)

実施例 50

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 2-b] ピリジン

(1) 5-オキソ-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

実施例 30-(1) で合成した 2-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルカルボニル)-3-ピリジンカルボン酸 (15.3g, 42.1mmol) を DMF (110ml) に懸濁し、氷冷下 CDI (10.3g) を加え、混合物を氷冷下 1.5 時間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水にて分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合して水及び飽和 NaCl 水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を留去して得た固体を無水 THF (350ml) に溶解し、溶液を -78℃ に冷却した。この溶液に、酢酸第三ブチル (14ml) 及び LDA (1.7M, 61ml) より -78℃ で調製した酢酸第三ブチルリチウムエノレートの THF (100ml) 溶液を、-78℃ で滴下した。反応液を -78℃ で 15 分攪拌後、1N HCl (500ml) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和 NaHCO₃ 水、飽和 NaCl 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去して得た残渣を塩化メチレンに溶解し、シリカゲル (ワコーゲル C-200, 140g) を加え、混合物を室温にて攪拌した。シリカゲルを濾別し、塩化メチレン及び酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/塩化メチレン:アセトン=100:1~50:1) にて精製し、5-オキソ-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン (9.83g) を赤橙色固体として得た。

(2) 5-ヒドロキシ-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

5-オキソ-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン (10.8g, 25.5mmol) の THF (100ml) 溶液に、-78℃ にて 3, 4-メチレンジオキシフェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液 (1.0M, 28.0ml) を滴下した。-78℃ で 45 分間

攪拌後、飽和NH₄Cl水(300ml)を加え混合物を室温まで昇温した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和NaHCO₃水及び飽和NaCl水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、5-ヒドロキシ-6-
5 第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ[2,1-b]ピリジン(11.1g)を赤橙色固体として得た。

(3) (5RS, 6RS, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ[1,2-b]ピリジン
10

5-ヒドロキシ-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ[2,1-b]ピリジン(11.4g, 20.1mmol)のTHF(100ml)-エタノール(100ml)溶液中に、氷冷下垂鉛末(9.87g)を加えた。この懸濁液に、氷
15 冷下塩酸-ジオキサン(4N, 45.3ml)を滴下した。飽和NaHCO₃水(300ml)及び酢酸エチル(100ml)を加えて反応を停止し、生じた沈殿を濾去した。沈殿を酢酸エチルで充分洗浄、抽出した。濾液、洗液及び抽出液を合わせて飽和NaCl水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、(5RS, 6RS, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジル
20 オキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ[1,2-b]ピリジン(9.38g)を淡黄色固体として得た。

(4) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ[1,2-b]ピリジン
25

(5RS, 6RS, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ[1,2-b]ピリジン(6.96g, 12.6mmol)の^tBuOH(60ml)-1,4-ジオキサン(60ml)溶液に第三ブトキシカリウム(0.15g)を加え60℃にて8時間攪拌した。反応液を水-酢酸エチルで分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和NaCl水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留
30

去し、残渣をエーテル-ヘキサンより結晶化させ、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (6.07g) を無色結晶として得た。

5 (5) (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ
10 [1, 2-b] ピリジン (2.68g, 4.86mmol) の THF (25ml) -1, 4-ジオキサン (25ml) 溶液に、Ar 雰囲気下 Pd-黒-水懸濁液 (5ml) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することで、(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジ
15 オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (2.11g) を無色結晶として得た。

(6) (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

20 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例30-(3) と同様の方法により合成した。

(7) (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

25 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (15mg, 0.027mmol) に氷冷下 TFA (1ml) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。TFA を減圧下留去して、表題化合物
30 (12mg) を淡黄色固体として得た。

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{25}NO_8 + H)^+$ として):

計算値 492.1659

測定値 492.1651

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.20 (3H, t, $J = 7.1Hz$), 3.77 (3H, s), 3.84 (1H, t, $J = 10.3Hz$), 4.01-4.18 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J = 15.5Hz$), 4.46 (1H, d, $J = 15.5Hz$), 4.70 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 5.02 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 5.95 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 5.97 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 6.33 (1H, d, $J = 2.2Hz$), 6.48 (1H, dd, $J = 2.2Hz, 8.2Hz$), 6.78 (1H, d, $J = 8.5Hz$), 6.84 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.5Hz$), 7.22 (1H, d, $J = 8.2Hz$), 7.53 (1H, dd, $J = 5.7Hz, 7.7Hz$), 7.81 (1H, d, $J = 7.7Hz$), 8.39 (1H, d, $J = 5.7Hz$)

Rf 値: 0.32 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 10:1)

実施例51

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7-[2-(テトラゾール-5-イルアミノカルボニルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例50-(6) で得た (5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (263mg, 0.480 mmol) のメタノール (4ml) 溶液に、0℃にて6N NaOH (500 μ l) を加え、混合物を室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した残渣を3N HClで酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、(5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (248mg) を得た。

(2) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(テトラゾール-5-イルアミノカルボニルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

5 (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (64mg, 0.123mmol) の THF (1ml) 溶液に、室温で CDI (20mg) を加え、1時間攪拌した。この溶液に 5-アミノテトラゾール (11mg) を室温で加え、混合物を室温で 16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N HCl 及び飽和 NaCl 水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去して得た残渣を、pTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール:酢酸=20:1:1) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(テトラゾール-5-イルアミノカルボニルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (73.1mg) を得た。

15 (3) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(テトラゾール-5-イルアミノカルボニルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (61mg) とチオアニソール (0.15ml) の TFA (3ml) 溶液を、室温で 1時間攪拌した。溶媒留去後の残渣をエーテルから結晶化し、表題化合物 (39.2mg) を無色粉末として得た。

20 mp: > 220 °C (dec.)

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₂N₆O₇ + H)⁺として):

計算値 531.1628

測定値 531.1654

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.57 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.72 (3H, s), 4.56 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.82 (1H, d, J = 14.8Hz), 4.93 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.97 (1H, d, J = 14.8Hz), 5.98 (2H, d, J = 2.6Hz), 6.50-6.60 (2H, m), 6.75-6.90 (3H, m), 7.15-7.33 (3H, m), 8.56 (1H, brs), 12.43 (1H, brs)

30 Rf 値: 0.29 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール)

ル：酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 52

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-カルバモイルメトキシ-4-メトキシフェニル)-
6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-
 5 b] ピリジン

実施例 51- (1) で得られた (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 26 と同様の方法で塩化アンモニウムを縮合させ、次いで TFA にて第三ブチル基を切断することにより、表題化合物を合成した。

mp : 138-139.5 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₂₂N₂O₇ + H)⁺として) :

計算値 463.1505

測定値 463.1501

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.37 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.74 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.53 (1H, d, J = 10.0Hz), 4.90 (1H, d, J = 10.0Hz), 6.00 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.9Hz), 6.52 (1H, dd, J = 2.9Hz, 8.2Hz), 6.77 (1H, dd, J = 1.6Hz, 7.8Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.17 (1H, dd, J = 4.6Hz, 7.5Hz), 7.23 (1H, dd, J = 1.9Hz, 7.5Hz), 7.26 (1H, brs), 7.41 (1H, brs), 8.25 (1H, dd, J = 1.9Hz, 4.6Hz)

Rf 値 : 0.37 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 53

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-(2-メタンスルホニルアミノカルボ
 25 ニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 51- (1) で得られた (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 27 と同

様の方法でメタンスルホンアミドを縮合させ、次いでTFAにて第三ブチル基を切断することにより、表題化合物を合成した。

mp : 143.5-145 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₄N₂O₉S + H)⁺として):

計算値 541.1280

測定値 541.1282

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.10 (3H, s), 3.49 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.73 (3H, s), 4.49 (2H, ABq, J = 16.3Hz, Δν = 61.3 Hz), 4.51 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.77 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.99 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 6.79 (1H, dd, J = 1.9Hz, 8.0Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値 : 0.27 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 4 : 1)

実施例 54

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (テトラゾール-5-イルメトキシ)-4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-シアノメトキシ-4-メトキシフェニル) -6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 50- (5) で得られた (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) -6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 50- (6) と同様の方法でプロモアセトニトリルを反応させ、(5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-シアノメトキシ-4-メトキシフェニル) -6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

(2) (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (テトラゾール-5-イルメトキシ)-4-メトキシフェニル] -6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)

ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-シアノメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 48 と同様の方法により合成した。

(3) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(テトラゾール-5-イルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを TFA 中室温にて 1.5 時間反応させることにより、表題化合物を合成した。

mp : 155-158 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₂₁N₅O₆ + H)⁺として):

計算値 488.1570

測定値 488.1567

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.60 (1H, dd, J = 9.5Hz, 10.6Hz), 3.67 (3H, s), 4.65 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.36 (1H, d, J = 10.6Hz), 5.45 (1H, d, J = 15.3Hz), 5.68 (1H, d, J = 15.3Hz), 6.00 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.44 (1H, dd, J = 1.9Hz, 8.5Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.73 (1H, dd, J = 1.6Hz, 7.9Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.27 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値 : 0.26 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 55

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (一方のジアステレオマー)

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-[2-(1-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 50-(5) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)

ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (98.2mg, 0.213mmol)、 K_2CO_3 (48.8 mg)、KI (1.6mg) のメチルエチルケトン (1.5ml) 溶液に2-ブロモ酪酸メチル (33 μ l) を加え、19.5時間加熱還流した。反応液を水-酢酸エチルで分配し、有機層を飽和NaCl水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン:酢酸エチル=3:1)、次いでpTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン:アセトン=30:1) にて分離精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-[2-(1-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのジアステレオマーの一方 (56.2mg) 及び他方 (38.8mg) をそれぞれ無色無定形固体として得た。

(2) (1) で得たジアステレオマーの一方 (56.2mg, 0.100mmol) を氷冷下 TFA (2ml) に溶解し、その溶液を氷冷~室温にて3.5時間攪拌した。TFAを留去後、残渣を飽和 $NaHCO_3$ 水で中和し、さらに1N HClを用いて液性をpH5付近に調整した。この懸濁液を酢酸エチルにより抽出し、飽和NaCl水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒留去後の残渣をpTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン:アセトン=4:1) にて精製し、表題化合物の一方のジアステレオマー (45.3mg) を無色無定形固体として得た。

mp: 85-123 °C

高分解能FAB-MS (m/e, $(C_{28}H_{27}NO_8 + H)^+$ として):

計算値 506.1815

測定値 506.1803

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.56 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34-1.76 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.05 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 8.1Hz), 4.60 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.96 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 2.3$ Hz, 8.3Hz), 6.79 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 7.7Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 4.9$ Hz, 7.6Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)

Rf 値 : 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : アセトン = 3 : 1)

実施例 56

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-メトキシカルボニルプロポキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (他方のジアステレオマー)

実施例 55- (2) で得たジアステレオマーの他方 (38.8mg, 0.0691mmol) を実施例 55- (2) と同様の方法により反応させ、表題化合物の他方のジアステレオマー (31.5mg) を無色無定形固体として得た。

10 mp : 94-102 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{27}NO_8 + H)^+$ として) :

計算値 506.1815

測定値 506.1790

15 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.85-2.01 (2H, m), 3.22 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.61 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 8.3Hz), 6.71 (1H, s), 6.77 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 7.4Hz),
20 7.33 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

Rf 値 : 0.26 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : アセトン = 4 : 1)

実施例 57

25 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシプロポキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

30 実施例 55 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-メトキシカルボニルプロポキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方) を実施例 30- (4) と同様の方法で反応させ、表題化合物を得た。

mp : 151-154 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₈ + H)⁺として) :

計算値 492.1658

測定値 492.1646

5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.92-2.08
(2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J = 9.9Hz, 11.4Hz), 4.72 (1H,
d, J = 9.9Hz), 4.90 (1H, dd, J = 5.8Hz, 6.3Hz), 5.24 (1H, d, J =
11.4Hz), 6.00 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.6Hz), 6.58 (1H,
d, J = 2.3Hz), 6.70 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.77 (1H, dd, J = 1.7Hz,
10 7.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.20 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.5Hz),
7.23 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.24 (1H, d, J =
4.8Hz)

Rf 値 : 0.32 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノー
ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

15 実施例 58

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシプロポキシ) -4-
メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ
[1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

実施例 57 と同様の方法により合成した。

20 mp : 141-144 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₈ + H)⁺として) :

計算値 492.1658

測定値 492.1639

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.51-1.83
(2H, m), 3.33 (1H, t, J = 10.8Hz), 3.76 (3H, s), 4.62 (1H, d, J =
10.8Hz), 4.68 (1H, dd, J = 5.4Hz, 6.9Hz), 4.96 (1H, d, J = 10.8Hz),
5.95 (1H, d, J = 1.6Hz), 5.97 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.38 (1H, d, J =
2.0Hz), 6.52 (1H, dd, J = 2.0Hz, 8.4Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.7Hz),
6.73 (1H, dd, J = 1.7Hz, 7.9Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.09 (1H,
30 d, J = 8.4Hz), 7.18 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.7Hz), 7.36 (1H, d, J =

7.7Hz), 8.41 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 59

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (1-エトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 55 と同様の方法により表題化合物をジアステレオマー比 2 : 1 の無色固体として得た。

10 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{27}NO_8 + H)^+$ として) :

計算値 506.1815

測定値 506.1817

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.01, 1.53 (3H, 2d, $J = 6.5\text{Hz}$, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.24, 3.93 (1H, 2t, $J = 10.0\text{Hz}$, $J = 10.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.08-4.24 (2H, m), 4.52-4.78, 5.08 (3H, m, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.95 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J = 2.1\text{Hz}$, 8.2Hz), 6.69-6.90 (3H, m), 6.97-7.38 (3H, m), 8.37, 8.47 (1H, 2d, $J = 5.1\text{Hz}$, $J = 4.6\text{Hz}$)

15 Rf 値 : 0.36 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 60

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

25 実施例 59 で合成した (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (1-エトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (2 : 1 ジアステレオマー混合物) を用い、実施例 57 と同様の方法により表題化合物をジアステレオマー比 2 : 1 の無色固体として合成した。

30 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{23}NO_8 + H)^+$ として) :

計算値 478.1502

測定値 478.1521

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.26, 1.62 (3H, 2d, $J = 7.0\text{Hz}$),
 3.38, 3.75 (1H, t + dd, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 9.9\text{Hz}$, 11.2Hz), 3.75, 3.77
 (3H, 2s), 4.60, 4.71 (1H, 2d, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 9.9\text{Hz}$), 4.83, 5.03
 (1H, 2q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.92, 5.25 (1H, 2d, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 11.2\text{Hz}$),
 5.95, 5.96, 6.00 (2H, d, $J = 1.9\text{Hz}$, d, $J = 1.9\text{Hz}$, s), 6.38-6.87 (5H,
 m), 7.08-7.41 (3H, m), 8.40, 8.28 (1H, 2d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.27, 0.17 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタ
 ノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 61-63

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシエトキシ)-4-
 メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ
 [1, 2-b] ピリジン (実施例 61)

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-[2-(2-カルボキシエトキシカ
 ルボニル) エトキシ]-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシ
 フェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (実施例 62)

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-[2-[2-(2-カルボキシエトキ
 シカルボニル) エトキシカルボニル] エトキシ]-4-メトキシフェニル]-5-
 (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (実
 施例 63)

これら 3 化合物は、実施例 50-(5) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ヒ
 ドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチ
 レンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンに対して実施例
 55-(1), (2) と同様の方法により β -プロピオラク톤を反応させ、その後
 各々を pTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール :
 酢酸 = 20 : 1 : 1) にて分離精製することにより合成した。

実施例 61

高分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_8 + \text{H})^+$ として) :

計算値 478.1502

測定値 478.1491

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.53-2.77 (2H, m), 3.23 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.10-4.21 (2H, m), 4.63, 5.08 (1H \times 2, d \times 2, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.91-5.96 (2H, m), 6.42-6.52 (2H, m), 6.63-6.80 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.44 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

実施例 62

高分解能 FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_{10} + \text{H}$) $^+$ として) :

計算値 550.1713

測定値 550.1696

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.45-2.76 (4H, m), 3.16 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.08-4.31 (3H, m), 4.53-4.70 (1H, m), 4.66, 5.16 (1H \times 2, d \times 2, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.92-5.96 (2H, m), 6.43-6.51 (2H, m), 6.65-6.81 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

実施例 63

高分解能 FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_{12} + \text{H}$) $^+$ として) :

計算値 622.1925

測定値 622.1938

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.50-2.90 (6H, m), 3.03 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.09-4.54 (6H, m), 4.63, 5.16 (1H \times 2, d \times 2, $J = 9.3\text{Hz}$), 5.92-5.96 (2H, m), 6.44-6.53 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.66-6.80 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.54 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄ / クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

実施例 64

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)
 (1) (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

10 実施例 50- (5) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンに対して、実施例 55- (1) と同様の方法により、O-ベンジルセリンより文献記載の方法 (ジャーナル・オブ・メ
 15 ディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 1985 年, 第 28 巻, 1447-1453) で調製した 2-ブromo-3- (ベンジルオキシ) プロピオン酸メチルを反応させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60 / ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1 ~ 1 : 1) にて分離精製することにより、(5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メ
 20 チレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの各々のジアステレオマーと、(5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (1-メトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを合成した。
 (2) (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メ
 25 チレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのジアステレオマーの一方を用い、実施例 55- (2) と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 73-76 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.37 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.69
 30 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.51 (1H, d, J =

12.1Hz), 4.56 (1H, d, $J = 12.1\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.88 (1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 5.94 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 4.5\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.18-7.40 (6H, m), 8.46 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.35 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 65

10 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル]-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

15 実施例 64- (1) で合成した (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのジアステレオマーの他方を用い、実施例 64- (2) と同様の方法により、表題化合物を合成した。

mp : 75-78 °C

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.37 (1H, dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 9.9Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 9.9Hz), 3.70 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.35 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 4.77 (1H, dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.4Hz), 4.85 (1H, d, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.92 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.17-7.38 (7H, m), 8.36 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

25 Rf 値 : 0.39 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 66

30 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-メトキシカルボニルエテニ

ルオキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリジン

実施例 64-(1) で合成した (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1-メトキシカルボニルエテニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリジンを用い、実施例 64-(2) と同様の方法により表題化合物を合成した。

mp : 147-150 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.60 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.57 (1H, d, J = 10.0Hz), 4.80 (1H, d, J = 10.0Hz), 5.01 (1H, d, J = 2.1Hz), 5.66 (1H, d, J = 2.1Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.5Hz, 8.5Hz), 6.71-6.79 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.40 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値 : 0.22 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 95 : 5)

以下の実施例 67, 68 の化合物は、相当するベンジルエーテルを Pd-黒を用いる水素化分解反応に付すことにより合成した。

実施例 67

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 108-110 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₉ + H)⁺として) :

計算値 508.1607

測定値 508.1602

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.31 (1H, t, J = 9.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.99 (1H, dd, J = 4.2Hz, 12.3Hz), 4.10 (1H, dd, J = 2.2Hz, 12.3Hz), 4.63 (1H, d, J = 9.6Hz), 4.79 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 4.2Hz), 5.29 (1H, d, J = 9.6Hz), 5.96 (2H, s), 6.28 (1H, d,

J = 2.3Hz), 6.52 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.5Hz), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.9Hz)

5 Rf 値 : 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 68

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 113-115 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₉ + H)⁺として) :

計算値 508.1608

測定値 508.1579

15 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.48 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.66-3.80 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.77 (1H, dd, J = 3.0Hz, 6.3Hz), 5.07 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.94 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.52 (1H, dd, J = 2.0Hz, 8.5Hz), 6.73-6.76 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.13 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.7Hz),
20 7.29 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 値 : 0.41 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

以下の実施例 69-71 の化合物は、相当するメチルエステルをアルカリ加水分解することにより合成した。

25 実施例 69

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシ-2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 158-163 °C

30 高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₃NO₉ + H)⁺として) :

計算値 494.1451

測定値 494.1452

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 3.79 (3H, s), 3.898 (1H, dd, J = 10.2Hz, 11.3Hz), 3.900 (1H, dd, J = 4.6Hz, 12.0Hz), 3.99 (1H, dd, J = 3.0Hz, 12.0Hz), 4.68 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.03 (1H, dd, J = 3.0Hz, 4.6Hz), 5.28 (1H, d, J = 11.3Hz), 6.03 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.4Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.86-6.92 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 値 : 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 70

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシ-2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 139-142 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₃NO₉ + H)⁺として) :

計算値 494.1451

測定値 494.1454

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 3.58 (1H, t, J = 9.7Hz), 3.75-3.81 (1H, dd, J = 5.6Hz, 11.9Hz), 3.78 (3H, s), 3.97 (1H, dd, J = 3.0Hz, 11.9Hz), 4.67 (1H, d, J = 9.7Hz), 5.03 (1H, dd, J = 3.0Hz, 5.6Hz), 5.17 (1H, d, J = 9.7Hz), 6.01 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.82-6.89 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.32 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 値 : 0.20 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 71

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシエチルオキシ)-

4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテ
ノ [1,2-b]ピリジン

mp : 144-147 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₁NO₈ + H)⁺として) :

5 計算値 476.1345

測定値 476.1360

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.72 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.75
(3H, s), 4.68 (1H, d, J = 10.4Hz), 5.23 (1H, d, J = 10.4Hz), 5.41
(1H, s), 5.99 (2H, s), 6.09 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.61
10 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz), 6.70 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.76 (1H, dd,
J = 1.6Hz, 7.9Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.216 (1H, d, J = 8.1
Hz), 7.225 (1H, dd, J = 5.1Hz, 7.7Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.7Hz),
8.31 (1H, d, J = 5.1Hz)

Rf 値 : 0.46 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
15 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 72

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-ヒドロキシメチル-5-(3,4-メチレ
ンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]
ピリジン

20 (1) 6-メチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-
2-カルボン酸メチル

実施例 1-(1)と同様の方法で調製した6-メチル-3-(3,4-メチレンジオ
キシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸をHCl-メタノールを用い
て常法によりメチルエステルとした。

25 (2) 6-メチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)-2-メトキ
シカルボニルピリジン N-オキシド

6-メチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-
カルボン酸メチル (1.75g, 5.85mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液に、氷
冷下、mCPBA (1.73g) を加えた。混合物を室温で20時間攪拌後、チオ硫酸
30 ナトリウム水溶液で反応を停止した。混合物を飽和NaHCO₃水で中和し、塩

化メチレンにて抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、6-メチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)-2-メトキシカルボニルピリジン N-オキシド (1.57g) を得た。

5 (3) 6-ヒドロキシメチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸メチル

6-メチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)-2-メトキシカルボニルピリジン N-オキシド (1, 56g, 4.95mmol) のDMF (15ml) 溶液中に、冷却下無水トリフルオロ酢酸 (7ml) を加え、混合物を室温で18時間
10 間攪拌した。過剰の無水トリフルオロ酢酸を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルで分配した。有機層を飽和NaHCO₃水及び飽和NaCl水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、6-ヒドロキシメチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (1.72g) を得た。

15 (4) 6-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸メチル

6-ヒドロキシメチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (1.71g, 4.50mmol) の塩化メチレン (9ml) 溶液に、エチルジイソプロピルアミン (3.9ml) と2-トリメチルシリルエトキシ
20 メチルクロリド (2.4ml) を室温に加え、混合液を室温で17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和NaHCO₃水及び飽和NaCl水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をMPLC (メルク社製 ローバーカラム シリカゲル60/ヘキサン：酢酸エチル=3:1~1:1) にて精製し、6-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-3-(3, 4-
25 メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸メチル (1.44g) を得た。

(5) 6-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸

6-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-3-(3, 4-メチレンジ
30 オキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルをメタノール中

アルカリ加水分解することにより、6-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸を合成した。

5 (6) 6-エトキシカルボニル-7-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ [1,2-b]ピリジン

6-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニルカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 (1.27g, 2.94mmol) の THF (10ml) 溶液に、氷冷下 CDI (950mg) を加え、混合物を室温にて5時間
10 間攪拌した。この混合物に氷冷下エチルマロン酸マグネシウム (2.6g) を加えた。この混合物を室温で63時間攪拌後、氷冷下 3N HCl (10ml) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和 NaCl 水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を塩化メチレン (20ml) に溶解し、ワコーゲル C-200 (10g) を加え、
15 混合物を室温で4時間攪拌した。ゲルを濾別し酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、6-エトキシカルボニル-7-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタ-1,3-
20 ジエノ [1,2-b]ピリジン (556mg) を赤橙色固体として得た。

(7) (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

6-エトキシカルボニル-7-オキソ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ
25 ノ [1,2-b]ピリジンを用い、実施例 50-(2), (3) と同様の方法により、(5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンを合成した。

30 (8) (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-5-

(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (34mg, 0.059mmol) の 10% HCl-MeOH 溶液を室温で15時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を飽和 NaCl 水-AcOEt で分配し、有機層を飽和 NaHCO₃ 水及び飽和 NaCl 水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を pTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、(5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (17mg) を得た。

(9) (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例2と同様の方法により表題化合物を合成した。

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₄H₂₁NO₈ + H)⁺として):

計算値 420.1447

測定値 420.1457

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.30 (1H, t, J=9.5Hz), 3.81 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=9.5Hz), 4.70 (2H, s), 4.71 (1H, d, J=9.5Hz), 5.97 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J=7.9Hz), 6.80 (1H, d, J=7.9Hz), 6.89 (2H, d, J=8.7Hz), 7.09 (1H, d, J=7.8Hz), 7.17 (2H, d, J=8.7Hz), 7.31 (1H, d, J=7.8Hz)

R_f 値: 0.28 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 10:1)

実施例 73

(5RS, 6SR, 7SR)-2-エトキシメチル-6-カルボキシ-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 72- (6) で得た 6-エトキシカルボニル-7-オキソ-2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシメチル)-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン及び 4-メトキシ-2-メトキシメトキシフェニルブロミドを用い、実施例 72- (7), (8) と同様の方法により、(5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを合成した。

(2) (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) で得た (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 30- (3) と同様の方法により、(5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを合成した。

(3) (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(2) で得た (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (17mg, 0.031 mmol) のクロロホルム (1ml) 溶液中に、氷冷下、塩化チオニル (20 μ l) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣を減圧乾燥し、(5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロメチル-5-(3, 4-メチレンジオキ

シフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (14mg) を得た。

(4) (3) で得た (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (14mg, 0.025 mmol) をナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (1.1M, 10ml) に溶解し、この溶液を室温で16時間攪拌した。反応液に水 (2ml) を加え、混合物をさらに室温で18時間攪拌後、反応液に1N HClを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去することで表題化合物 (8.4mg) を得た。

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₈H₂₇NO₉ + H)⁺として) :

計算値 522.1764

測定値 522.1785

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 1.18 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.54 (2H, q, J = 7.1Hz), 3.68 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.79 (3H, s), 4.45-4.55 (3H, m), 4.63 (1H, d, J = 10.0Hz), 4.74 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.95 (1H, d, J = 10.0Hz), 6.00 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.3Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.82-6.93 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.34-7.40 (2H, m)

Rf 値 : 0.60 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 74

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-エチルアミノカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルアミノメチル-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) 実施例 73- (3) で得た (5RS, 6RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (30mg, 0.053mmol) をエチルアミン-THF 溶液 (21%, 4ml) に溶解し、室温で6時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣をpTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で分離精製し、(5RS, 6RS,

7SR)-7-(2-エチルアミノカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-
エチルアミノメチル-6-エトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシ
フェニル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリジン (17.1mg) と (5RS, 6RS,
7SR)-2-エチルアミノメチル-6-エトキシカルボニル-7-(2-エトキシカル
ボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニ
ル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリジン (1.2mg) を得た。

(2) (1) で得た (5RS, 6RS, 7SR)-7-(2-エチルアミノカルボニルメト
キシ-4-メトキシフェニル)-2-エチルアミノメチル-6-エトキシカルボニル-5-
(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリジンを用
い、実施例2と同様の方法により表題化合物を合成した。

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{30}H_{33}N_3O_7 + H)^+$ として):

計算値 548.2397

測定値 548.2396

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.13 (3H, t, $J = 7.3Hz$), 1.23
(3H, t, $J = 7.2Hz$), 3.04 (2H, q, $J = 7.2Hz$), 3.17 (1H, t, $J = 9.9Hz$),
3.23-3.33 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.36 (1H, d, $J =$
14.6Hz), 4.44 (1H, d, $J = 14.6Hz$), 4.60 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 5.04
(1H, d, $J = 9.9Hz$), 5.90 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 2.3Hz$), 6.55 (1H,
dd, $J = 2.3Hz, 8.1Hz$), 6.70 (1H, s), 6.74-6.80 (2H, m), 6.99 (1H,
d, $J = 8.1Hz$), 7.24 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.35-7.40 (1H, m)

Rf 値: 0.43 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノー
ル:酢酸 = 10:1:1)

実施例 75

(5RS, 6SR, 7SR)-2-エチルアミノメチル-6-カルボキシ-7-(2-カルボ
キシメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1,2-b] ピリジン

実施例74-(1) で得た (5RS, 6RS, 7SR)-2-エチルアミノメチル-6-エ
トキシカルボニル-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニ
ル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b] ピリ
ジンを、実施例2と同様の方法により表題化合物を合成した。

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{28}N_2O_8 + H)^+$ として):

計算値 521.1924

測定値 521.1939

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.25 (3H, t, $J = 7.2Hz$), 3.06
 5 (2H, q, $J = 7.2Hz$), 3.56 (1H, t, $J = 10.0Hz$), 3.75 (3H, s), 4.17
 (1H, d, $J = 15.4Hz$), 4.19 (2H, s), 4.28 (1H, d, $J = 15.4Hz$), 4.56
 (1H, d, $J = 10.0Hz$), 4.71 (1H, d, $J = 10.0Hz$), 5.92 (2H, s), 6.42
 (1H, d, $J = 2.2Hz$), 6.49 (1H, dd, $J = 2.2Hz, 8.2Hz$), 6.71 (1H, s),
 6.75-6.81 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.2Hz$), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$
 10 Hz), 7.27-7.31 (1H, m)

Rf 値: 0.22 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノー
 ル:酢酸=10:1:1)

実施例 76

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシ
 15 シフェニル)-2-プロポキシ-5-(3,4-メチレンジオキシシフェニル)シクロペ
 ンテノ [1, 2-b] ピリジン

6-プロポキシピリジン-2, 3-ジカルボン酸無水物を用い、実施例 30-(1),
 50-(1) ~ (6) 及び 30-(4) と同様の方法により表題化合物を合成した。

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{27}NO_9 + H)^+$ として):

20 計算値 522.1764

測定値 522.1769

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.97 (3H, t, $J = 7.2Hz$), 1.72 (2H,
 sext, $J = 7.2Hz$), 2.96 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 3.81 (3H, s), 4.02-4.22
 (2H, m), 4.52 (1H, d, $J = 16.1Hz$), 4.61 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 4.67
 25 (1H, d, $J = 16.1Hz$), 5.22 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.92, 5.94 (1H \times 2,
 d \times 2, $J = 1.9Hz$), 6.37 (1H, d, $J = 2.3Hz$), 6.53 (1H, dd, $J = 2.3Hz,$
 8.6Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 6.63-6.79 (3H, m), 7.06 (1H,
 d, $J = 8.4Hz$), 7.20 (1H, d, $J = 8.6Hz$)

Rf 値: 0.31 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノー
 30 ル:酢酸=20:1:1)

実施例 77

(5RS, 6SR, 7SR)-2-エチル-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) 6-フェニルチオピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル

5 K_2CO_3 (8.29g) の無水 DMF 懸濁液中に、窒素気流下チオフェノール (3.08ml) を加え、室温で10分間攪拌した。この混合物中に6-クロロピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル (6.89g, 30.0mmol) の無水 DMF (10ml) 溶液を加え、混合物を 80℃で30分、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液を水-酢酸エチルで分配し、有機層を水洗後、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒留去後の残渣をドライフラッシュクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン:塩化メチレン=1:1→塩化メチレン) で精製し、6-フェニルチオピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル (6.07g) を無色粉末として得た。

10 (2) 5-ヒドロキシ-2-フェニルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

15 (1) で得た6-フェニルチオピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチルを常法により相当する酸無水物とした後、実施例 30-(1), 50-(1), (2) と同様の反応に付し、5-ヒドロキシ-2-フェニルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジンを得た。

20 (3) 5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-フェニルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

25 (2) で得た5-ヒドロキシ-2-フェニルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン (647mg, 1.14mmol) の無水塩化メチレン (1ml) 溶液にエチルジイソプロピルアミン (0.99ml) を加え、混合液を氷冷した。この中へ、トリメチルシリルエトキシメチルクロリド (0.61ml) を滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水で洗浄後、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得た残渣をカ

30

ラムクロマトグラフィー（メルク社製 シリカゲル60／ヘキサン：塩化メチレン＝1：3→1：10）にて精製し、5-（2-トリメチルシリルエトキシメトキシ）-2-フェニルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-7-（4-メトキシフェニル）シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン（594mg）を淡黄色油状物として得た。

(4) 5-（2-トリメチルシリルエトキシメトキシ）-2-フェニルスルホニル-6-第三ブトキシカルボニル-5-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-7-（4-メトキシフェニル）シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

(3) で得た5-（2-トリメチルシリルエトキシメトキシ）-2-フェニルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-7-（4-メトキシフェニル）シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン（593mg, 0.850mmol）のクロロホルム（40ml）溶液にmCPBA（323mg）を加え、室温にて12時間攪拌した。反応液をクロロホルム-5% NaHCO₃で分配し、有機層を飽和NaHCO₃水で洗浄後、MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去して得た残渣を、ドライフラッシュクロマトグラフィー（メルク社製 シリカゲル60／塩化メチレン）にて精製し、5-（2-トリメチルシリルエトキシメトキシ）-2-フェニルスルホニル-6-第三ブトキシカルボニル-5-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-7-（4-メトキシフェニル）シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン（554mg）を淡黄色粉末として得た。

(5) 2-エチル-5-（2-トリメチルシリルエトキシメトキシ）-6-第三ブトキシカルボニル-5-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-7-（4-メトキシフェニル）シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

(4) で得た5-（2-トリメチルシリルエトキシメトキシ）-2-フェニルスルホニル-6-第三ブトキシカルボニル-5-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-7-（4-メトキシフェニル）シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン（100mg, 0.137mmol）のTHF（2.5ml）溶液に-78℃にてエチルリチウム-THF溶液（0.10M, 1.64ml）を滴下し、-78℃で1.5時間攪拌した。反応液に-78℃で10%クエン酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た残渣をpTLC（メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄／ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、

2-エチル-5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-b] ピリジン (25.6mg) を得た。

5 (6) 2-エチル-5-ヒドロキシ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-b] ピリジン

(5) で得た 2-エチル-5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-b] ピリジン (52mg, 0.084 mmol) のメタノール (2ml) 溶液に、氷冷下 10% HCl-メタノール (0.2ml) を滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaCl 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去して、2-エチル-5-ヒドロキシ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-b] ピリジン (45mg) を得た。

(7) (6) で得た 2-エチル-5-ヒドロキシ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-b] ピリジンを用い、実施例 50-(3), (4), (7) と同様の操作により表題化合物を合成した。

20 高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₂₃NO₅ + H)⁺として):

計算値 418.1654

測定値 418.1636

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.21 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.65-2.86 (2H, m), 3.15 (1H, t, J = 9.2Hz), 3.73 (3H, s), 4.52, 4.75 (1H × 2, d × 2, J = 9.2Hz), 5.94 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.64-6.87 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9Hz)

R_f 値: 0.26 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 20:1)

30 以下の実施例 78-81 の化合物は、実施例 77 と同様の方法により合成した。

実施例 78

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-2-シクロプロピル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

5 mp : 98-100 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{23}NO_5 + H)^+$ として) :

計算値 430.1654

測定値 430.1640

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 0.75-0.95 (4H, m), 1.95-2.05
10 (1H, m), 3.19 (1H, t, $J = 9.5Hz$), 3.80 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 9.5Hz$), 4.67 (1H, d, $J = 9.5Hz$), 5.95 (2H, ABq, $J = 1.5Hz$), 6.69 (1H, d, $J = 1.6Hz$), 6.73 (1H, dd, $J = 1.6Hz, 7.8Hz$), 6.78 (1H, d, $J = 7.8Hz$), 6.86 (2H, d, $J = 9.1Hz$), 6.89 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.15 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.16 (2H, d, $J = 9.1Hz$)

15 Rf 値 : 0.51 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 79

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-2-ペンチル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

20 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{29}NO_5 + H)^+$ として) :

計算値 460.2124

測定値 460.2127

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 0.86 (3H, t, $J = 6.8Hz$), 1.24-1.38 (4H, m), 1.57-1.70 (2H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 9.4Hz$), 3.78 (3H, s), 4.54 (1H, d, $J = 9.4Hz$), 4.73 (1H, d, $J = 9.4Hz$), 5.95 (2H, ABq, $J = 1.4Hz$), 6.69 (1H, d, $J = 1.5Hz$), 6.75 (1H, dd, $J = 1.5Hz, 7.8Hz$), 6.78 (1H, d, $J = 7.8Hz$), 6.85 (2H, d, $J = 8.7Hz$), 6.99 (1H, d, $J = 7.7Hz$), 7.14 (2H, d, $J = 8.7Hz$), 7.21 (1H, d, $J = 7.7Hz$)

30 Rf 値 : 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール

= 10 : 1)

実施例 80

6-カルボキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-ブテニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1,3-ジエノ
[2,1-b]ピリジン

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{23}NO_5 + H)^+$ として):

計算値 458.1604

測定値 458.1618

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2.47 (2H, q, $J = 7.3Hz$), 2.86 (2H, t, $J = 7.3Hz$), 3.88 (3H, s), 4.90-5.10 (2H, m), 5.75-6.00 (3H, m), 6.71 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 6.89-7.10 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 7.76 (2H, d, $J = 7.8Hz$)

Rf 値: 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 10 : 1)

実施例 81

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-(3-ブテニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{25}NO_5 + H)^+$ として):

計算値 444.1811

測定値 444.1805

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2.34-2.48 (2H, m), 2.74-2.93 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 4.55, 4.73 (1H \times 2, d \times 2, $J = 9.6Hz$), 3.79 (3H, s), 4.90-5.06 (2H, m), 5.71-5.90 (1H, m), 5.91-6.00 (2H, m), 6.69 (1H, s), 6.71-6.81 (2H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 6.99 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.15 (2H, d, $J = 8.6Hz$), 7.24 (1H, d, $J = 8.0Hz$)

Rf 値: 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 20 : 1)

実施例 82

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-プロピルチオ-5-(3, 4-メチレンジ
オキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリ
ジン

(1) 5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-プロピルチオ-6-第三ブ
トキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシ
フェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン

実施例 77-(4) で得た 5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-フェ
ニルスルホニル-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシ
フェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b]
ピリジン (100mg, 0.14mmol)、18-クラウン-6 (7.1mg) のベンゼン (1ml)
溶液を、水素化ナトリウム (7.3mg) とプロパンチオール (19 μ l) から調製
したナトリウムプロピルメルカプチドのベンゼン (1ml) 溶液に加え、窒素
雰囲気下室温で 19 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO_3 水を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を飽和 NaCl 水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶
媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製
シリカゲル 60/ヘキサノール:酢酸エチル = 9:1 \rightarrow 3:1) にて精製し、5-(2-
トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-プロピルチオ-6-第三ブトキシカル
ボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シ
クロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジン (19mg) を褐色固体として得
た。

(2) (1) で得られた 5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-プロピ
ルチオ-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-
7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジンを
用い、実施例 77-(5), (6) と同様の方法により表題化合物を合成した。

mp: 62-65 $^{\circ}\text{C}$

高分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S} + \text{H})^+$ として):

計算値 464.1532

測定値 464.1541

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.84 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.55 (2H,
sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.80 (1H, dt, $J = 13.7\text{Hz}$, 7.4Hz), 3.08 (1H, dt,

J = 13.7Hz, 7.4Hz), 3.27 (1H, t, J = 8.8Hz), 3.79 (3H, s), 4.53 (1H, d, J = 8.8Hz), 4.65 (1H, d, J = 8.8Hz), 5.94 (2H, brs), 6.68 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.3Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2Hz),
5 7.18 (2H, d, J = 8.3Hz)

Rf 値 : 0.32 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

以下の実施例 83, 84 の化合物はアルキルリチウムにかえてアミドリチウムを用い、実施例 77 と同様の方法により合成した。

10 実施例 83

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 92-100 °C

15 高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₆N₂O₅ + H)⁺として) :

計算値 447.1920

測定値 447.1902

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.94 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.61 (2H, sext, J = 7.2Hz), 2.97 (1H, t, J = 8.3Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.2Hz),
20 3.64 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 8.3Hz), 4.63 (1H, d, J = 8.3Hz), 5.93 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.63-6.76 (3H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.7Hz)

Rf 値 : 0.56 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

25 実施例 84

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-2-ピペリジノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 48-50 °C

30 高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₈H₂₈N₂O₅ + H)⁺として) :

計算値 473.2077

測定値 473.2078

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.50-1.70 (6H, m), 3.15 (1H, dd, J = 9.1Hz, 9.5Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 9.1Hz), 4.60 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.94 (2H, ABq, J = 1.4Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.71 (1H, s), 6.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8Hz)

Rf 値 : 0.23 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

以下の実施例 85, 86 の化合物は、5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-フェニルスルホニル-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジンに代えて、6-エトキシカルボニル-5-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)-2-フェニルスルホニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-b] ピリジンを用い、実施例 77-(4), (5)、実施例 50-(3) ~ (6) 及び実施例 30-(4) と同様の方法により合成した。

実施例 85

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンタノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 123-128 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₉H₂₉NO₈ + H)⁺として) :

計算値 520.1971

測定値 520.1968

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.28-1.40 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.78 (2H, dd, J = 7.7Hz, 7.8Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.77 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 16.0Hz), 4.53 (1H, d, J = 16.0Hz), 4.55 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.91 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.92 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.56 (1H, dd,

$J = 2.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 6.76-6.83 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),

7.21 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.18 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

5 実施例 86

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 166-168.5°C

10 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{28}N_2O_8 + H)^+$ として) :

計算値 521.1924

測定値 521.1945

¹H-NMR (300MHz, アセトン- d_6 , δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$),
1.58 (2H, sept, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.00-3.32 (1H, br), 3.18 (2H, brt.
15 dt-like, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.51 (1H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.52
(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 4.67 (2H, ABq, $J = 16.1\text{Hz}$, $\Delta\nu = 54.0\text{Hz}$),
5.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.99 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),
6.54 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}, 8.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.82 (2H,
s), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

20 Rf 値 : 0.68 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 87

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

25 (1) 6-エトキシカルボニル-7-オキソ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン

3- (3, 4-メチレンジオキシフェニルカルボニル) ピリジン-2-カルボン酸を用い、実施例 72- (6) と同様の方法により 6-エトキシカルボニル-7-オキソ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-

b] ピリジンを合成した。

(2) 6-エトキシカルボニル-7-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン

5 4-メトキシ-3-ニトロフェニルブロミド (472mg) の THF (24ml) 溶液に-100℃にてフェニルリチウムのシクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液 (7:3) (1.8M, 1.11ml) をゆっくり滴下した。この溶液に-100℃にて (1) で得た 6-エトキシカルボニル-7-オキソ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン (500mg, 1.55mmol) の
10 THF (24ml) 溶液を加えた。反応液を1時間かけて-78℃まで昇温し、水を加え AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NaCl 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/Hexane : AcOEt = 1 : 1 → 2 : 3 → 1 : 2) にて精製し、6-エトキシカルボニル-7-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)-7-ヒドロ
15 キシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン (758mg) を得た。

(3) 7-アセトキシ-6-エトキシカルボニル-7-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン

20 (2) で得た 6-エトキシカルボニル-7-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン (715mg, 1.50mmol) の AcOEt (2ml) 懸濁液に、0℃にて TEA (1.25ml)、Ac₂O (0.85ml) 及び DMAP (110mg) を加え、室温で15分、50℃にて2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、塩酸で pH4 と
25 した後、AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒留去後の残渣をドライカラムフラッシュクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/Hexane : AcOEt = 2 : 1 → 1 : 1 → 2 : 3) にて精製し、7-アセトキシ-6-エトキシカルボニル-7-(2-ニトロ-4-メトキシ
30 フェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン (753mg) を得た。

(4) 7-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(3) で得た 7-アセトキシ-6-エトキシカルボニル-7-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンタ-1, 3-ジエノ [1, 2-b] ピリジン (750mg, 1.45mmol)、亜鉛末 (1.43g) の THF (25ml) - EtOH (25ml) 懸濁液中に、-78℃にて 4N HCl-ジオキサン (10.9ml) を滴下し-78℃で1時間攪拌した。反応系を約2時間かけて室温まで昇温し、飽和 NaHCO₃ 水を加えた。不溶物を濾別し、AcOEt で洗浄した。濾液と洗液を水-AcOEt で分配し、有機層を飽和 NaCl 水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/Hexane : AcOEt = 2 : 1 → 1 : 1 → 2 : 3) にて精製し、7-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (355mg) を得た。

(5) 6-エトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメチルアミノフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(4) で得た 7-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-6-エトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (150mg, 0.35mmol) の THF (3ml) 溶液に、TEA (1.75ml) 及びプロモ酢酸第三ブチル (1.75ml) を加え、16時間加熱還流した。放冷後、反応液を水で希釈し塩酸で弱酸性とした後、AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NaCl 水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。溶媒留去後の残渣を pTLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/Hexane : AcOEt = 2 : 1) にて分離精製し、(5RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメチルアミノフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (33mg) 及び (5RS, 7RS)-6-エトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメチルアミノフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (20mg) を得た。

(6) (5) で得られた (5RS, 7SR)-6-エトキシカルボニル-7-(2-第三ブト

キシカルボニルメチルアミノフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (33mg, 0.06mmol) のメタノール (0.4ml)-ジオキサン (0.4ml) 溶液に、氷冷下 6N NaOH (0.1ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒留去後の残渣を水-AcOEt で分配し、水層を塩酸により pH4 に調整した。この水層を AcOEt で抽出し、有機層を飽和 NaCl 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒留去後の残渣を AcOEt-Hexane より再沈し、表題化合物 (15.3mg) を無色固体として得た。

mp : 152-155 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₅H₂₂N₂O₇ + H)⁺として) :

計算値 463.1506

測定値 463.1512

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm) : 3.47 (1H, t, J = 9.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 9.4Hz), 4.92 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.95 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.32 (1H, dd, J = 2.2Hz, 8.4Hz), 6.78-6.82 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.8Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.36 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 値 : 0.13 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 88

(5RS, 7RS)-6-エトキシカルボニル-7-(2-カルボキシメチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

実施例 87-(5) で得た (5RS, 7RS)-6-エトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメチルアミノフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンを実施例 87-(6) と同様の方法により、氷冷下で加水分解し、表題化合物を合成した。

mp : 113-117 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.04 (3H, t, J = 7.2Hz), 3.69-3.92 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.94-4.89 (2H,

m), 4.86 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.92-5.93 (2H, m), 6.22 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.47 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 5.0\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.43 (1H, d-like, $J = 5.0\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.44 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 5 : 1)

以下の実施例 89-93 の化合物は、ピリジン-2, 3-ジカルボン酸無水物を用い、実施例 76 と同様の方法により合成した。

実施例 89

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-ピリジル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.48 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 4.88 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 5.2\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 90

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-5- (3-フルオロフェニル) - 7- (4-メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 211-212 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , (C₂₂H₁₈FNO₃ + H)⁺として) :

計算値 364.1350

測定値 364.1347

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.21 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.00-

7.45 (4H, m), 7.12 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.5Hz), 8.34 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)
 Rf 値 : 0.51 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
 = 10 : 1)

5 実施例 91

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-5- (3-メトキシフェニル) - 7- (4-メ
 トキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 193-195 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{23}H_{21}NO_4 + H)^+$ として) :

10 計算値 376.1550

測定値 376.1541

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.36 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.72 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.80-6.90 (3H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.11-7.15 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.23-7.33 (2H, m), 8.47 (1H, td, $J = 1.3$
 15 Hz, 4.8Hz)

Rf 値 : 0.54 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
 = 10 : 1)

実施例 92

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (4-フルオロフェニル) - 5- (3, 4-
 メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 234-236 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{22}H_{16}FNO_4 + H)^+$ として) :

計算値 378.1142

25 測定値 378.1139

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.29 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.75 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.98 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.81 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.03-7.25 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.49 (1H, d-like, $J = 4.7\text{Hz}$)
 30

Rf 値 : 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 93

(5RS, 6RS, 7RS) - 6-カルボキシ-5- (2-メトキシフェニル) - 7- (4-メ
5 トキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 194-197 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₂₁NO₄ + H)⁺として) :

計算値 376.1549

測定値 376.1547

10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.48 (1H, t, J = 9.6Hz), 3.67 (3H,
s), 3.75 (3H, s), 4.73 (1H, d, J = 9.6Hz), 4.94 (1H, d, J = 9.6Hz),
6.82-6.97 (4H, m), 7.06-7.19 (4H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 8.43
(1H, d-like, J = 5.0Hz)

Rf 値 : 0.38 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
15 = 10 : 1)

実施例 94

(5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
イルメトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジ
20 オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 161-163 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₈H₂₁N₃O₈ + H)⁺として) :

計算値 504.1407

測定値 504.1380

25 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 3.28 (1H, t, J = 10.1Hz), 3.76
(3H, s), 4.51 (1H, d, J = 10.1Hz), 4.79 (1H, d, J = 13.1Hz), 4.85
(1H, d, J = 10.1Hz), 5.09 (1H, d, J = 13.1Hz), 6.00 (2H, s), 6.58
(1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 6.69 (1H, dd, J = 1.7Hz, 8.0Hz), 6.75
(1H, d, J = 2.4Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.0
Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.15 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.3Hz), 7.21
30 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.29 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値 : 0.18 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノール
= 10 : 1)

実施例 95

5 6-カルボキシ-5-ヒドロキシ-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-7-
(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-d] ピリミジン
(1) 4-(4-メトキシフェニルカルボニル) ピリミジン-5-カルボン酸エチル
文献記載の方法 (ケミカル・ファーマシューティカル・ブレットン (Chem.
Pharm. Bull.) 1972年、第20巻、1513-1521頁) により調製したピリミジ
ン-4,5-ジカルボン酸ジエチル (1.46g, 6.52mmol) の THF (30ml) 溶液
10 中に、-78℃にて4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド-THF 溶液
(1.25M, 5.47ml) を滴下した。反応液を-78℃で30分間攪拌後、-78℃で1N
HClを加え、AcOEtで抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄後MgSO₄で乾
燥した。減圧下溶媒を留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (メルク社製 シリカゲル 60/CHCl₃) にて精製し、4-(4-メトキシ
15 フェニルカルボニル) ピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.57g) を淡黄色油
状物として得た。

(2) 4-(4-メトキシフェニルカルボニル) ピリミジン-5-カルボン酸

(1) で得た4-(4-メトキシフェニルカルボニル) ピリミジン-5-カルボン
酸エチル (1.63g, 5.70mmol) のメタノール (15ml) 溶液に4N NaOH (4ml)
20 を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を溶解
した後、メタノールを留去した。水層をAcOEtで洗浄後、2N HClを用いて
pH2とし、AcOEtで抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄後、Na₂SO₄で乾
燥した。溶媒を減圧下留去して得た残渣をAcOEt/Hexane = 1/1により結
晶化させ、4-(4-メトキシフェニルカルボニル) ピリミジン-5-カルボン酸
25 (1.06g) を黄色固体として得た。

(3) 6-エトキシカルボニル-5-オキソ-7-(4-メトキシフェニル) シクロペ ンタ-1,3-ジエノ [2,1-d] ピリミジン

(2) で得た4-(4-メトキシフェニルカルボニル) ピリミジン-5-カルボン
酸を用いて、実施例72-(6) と同様の方法で6-エトキシカルボニル-5-オキ
30 ソ-7-(4-メトキシフェニル) シクロペンタ-1,3-ジエノ [2,1-d] ピリミ

ジンを合成した。

(4) (3) で得た 6-エトキシカルボニル-5-オキソ-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-d] ピリミジンを、実施例 1-(4) 及び実施例 29 と同様の方法により表題化合物を合成した。

6 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{22}H_{16}N_2O_6 + H)^+$ として) :

計算値 405.1087

測定値 405.1083

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 3.89 (3H, s), 5.95 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 1.7$ Hz, 8.1Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 9.18 (1H, s)

Rf 値 : 0.86 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 96

15 6-カルボキシ-5-ヒドロキシ-2-ブチル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1, 3-ジエノ [2, 1-d] ピリミジン

2-ブチルピリミジン-4, 5-ジカルボン酸ジエチルを用い、実施例 95 と同様の方法で合成した。

20 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{24}N_2O_6 + H)^+$ として) :

計算値 461.1713

測定値 461.1709

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (2H, sext, $J = 7.3$ Hz), 1.74 (2H, quint, $J = 7.3$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 5.94 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.48 (1H, s)

Rf 値 : 0.82 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

30 以下の実施例 97, 98 の化合物は、実施例 57 と同様の方法により合成した。

実施例 97

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1-カルボキシペンチルオキシ)-
4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテ
ノ [1,2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

5 mp : 135-138 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.84 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.20-1.53
(4H, m), 1.82-2.07 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (1H, t, J = 10.9
Hz), 4.73 (1H, d, J = 10.9Hz), 4.93 (1H, dd, J = 5.3Hz, 6.7Hz),
5.23 (1H, d, J = 10.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 2.3Hz,
8.6Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.77 (1H,
10 dd, J = 1.6Hz, 7.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.21 (1H, dd, J =
4.9Hz, 7.7Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7Hz),
8.26 (1H, d, J = 4.9Hz)

15 R_f 値 : 0.67 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 98

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1-カルボキシペンチルオキシ)-
4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテ
ノ [1,2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

20 mp : 130-133 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.83 (3H, t, J = 6.7Hz), 1.10-1.80
(6H, m), 3.36 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.74 (3H, s), 4.61 (1H, d, J =
10.4Hz), 4.71 (1H, dd, J = 4.7Hz, 7.1Hz), 4.96 (1H, d, J = 10.4Hz),
5.95-6.05 (2H, m), 6.39 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.65 (1H,
25 s), 6.73 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.09 (1H,
d, J = 8.0Hz), 7.17-7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.38-
8.43 (1H, m)

R_f 値 : 0.45 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

30 実施例 99

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-[(E)-2-カルボキシエチル]-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 50- (5) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (299mg, 0.650mmol)、DMAP (7.9mg) 及び TEA (0.45ml) の塩化メチレン (3.5ml) 溶液に、氷冷下 N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (695mg) の塩化メチレン (3ml) 溶液を滴下し、そのままの温度で 5 分、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (410mg) を無色無定形固体として得た。

(2) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-[(E)-2-メトキシカルボニルエチル]-4-メトキシフェニル]シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (411mg, 0.650mmol)、酢酸パラジウム (II) (15mg)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (28mg) 及びアクリル酸メチル (1.8ml) の DMF (6ml) - TEA (8ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下 24 時間加熱還流した。反応液から触媒を濾別し、酢酸エチルで触媒を洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-[(E)-2-メト

キシカルボニルエテニル]-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (147mg) を淡褐色無定形固体として得た。

(3) (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-[(E)-2-メトキシカルボニルエテニル]-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (107mg, 0.202mmol) に、氷冷下 TFA (5ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を 0.5N NaOH に溶解し、エーテルで洗浄した。水層に 1N HCl を加え液性を pH5-6 に調整し、エーテルで抽出した。有機層を飽和 NaCl 水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物 (77.5mg) を淡黄色粉末として得た。

mp : 180 °C. (dec.)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.03 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.83 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.27 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.9Hz), 5.96 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.29 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.76 (1H, dd, J = 1.8Hz, 7.9Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.9Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.20 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.32 (1H, d, J = 15.4Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値 : 0.37 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 100

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 99-(2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[[E]-2-メトキシカルボニルエテニ

ル]-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (60mg, 0.11 mmol) の酢酸エチル (1.5ml) 溶液に 10% Pd-炭素 (61mg) を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。反応終了後、触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (59mg) を淡褐色無定形固体として得た。

(2) 実施例 50-(7) と同様の方法を用いて、表題化合物を合成した。

mp : 95-103 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.52-2.80 (2H, m), 2.83-3.22 (2H, m), 3.38 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.62 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.96 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.98 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.74-6.80 (5H, m), 6.84-7.00 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 4.7Hz, 7.6Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.7Hz)

Rf 値 : 0.36 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン : アセトン = 1 : 1)

実施例 101

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシエチル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 100 で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 130-139 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.60-2.80 (2H, m), 2.98-3.26 (2H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.76 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.04 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.98 (1H, d, J = 2.3Hz), 5.99 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.72-6.83 (5H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.19 (1H, dd, J = 5.0Hz, 8.1Hz), 7.39 (1H, dt, J = 1.9Hz, 8.1Hz), 8.38

(1H, dt, J = 1.9Hz, 5.0Hz)

Rf 値 : 0.43 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄ / 塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 102

5 (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

10 (1) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

15 アクリル酸メチルに替えてメタクリル酸メチルを用い、実施例 99-(2) と同様の方法により、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを、1-プロペニル体と 2-プロペニル体の混合物として得た。

20 (2) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

25 (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの 1-プロペニル体と 2-プロペニル体の混合物を用い、実施例 100-(1) と同様の方法で (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

30 (3) (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 100-(2) と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 86-88 °C

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{27}NO_7 + H)^+$ として):

計算値 490.1866

測定値 490.1856

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.3Hz$), 2.73-
 2.86 (2H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.32 (1H, t, $J = 9.9Hz$), 3.59
 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 4.95 (1H, d, $J =$
 9.9Hz), 5.96 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 5.97 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 6.72-6.81
 (5H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.9Hz$), 7.12 (1H, dd, $J = 4.9Hz$, 7.6Hz),
 7.31 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 8.45 (1H, d, $J = 4.9Hz$)

Rf 値: 0.44 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール
 = 10:1)

実施例 103

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-
メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ
[1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 102- (3) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メ
 チレンジオキシフェニル) - 7- [2- (2-メトキシカルボニルプロピル) - 4-メ
 トキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 2 と同
 様の方法で表題化合物を合成した。

mp: 138-141 °C

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{25}NO_7 + H)^+$ として):

計算値 476.1709

測定値 476.1717

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.30 (3H, d, $J = 6.1Hz$), 2.68 (1H,
 dd, $J = 12.2Hz$, 13.2Hz), 2.93 (1H, ddq, $J = 5.7Hz$, 12.2Hz, 6.1Hz),
 3.29 (1H, dd, $J = 5.7Hz$, 13.2Hz), 3.65 (1H, t, $J = 9.7Hz$), 3.76
 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 9.7Hz$), 5.02 (1H, d, $J = 9.7Hz$), 6.01 (2H,
 s), 6.73-6.84 (5H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 7.23 (1H, dd, $J =$
 5.1Hz, 7.7Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.7Hz$), 8.30 (1H, d, $J = 5.1Hz$)

Rf 値: 0.59 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノー

ル：酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 104

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニル-2-プロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 102-(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (1-プロペニル体と 2-プロペニル体の混合物) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/クロロホルム：酢酸エチル = 97 : 3) で分離精製して得た 2-プロペニル体を用い、実施例 100-(2) と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 97-100 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{25}NO_7 + H)^+$ として) :

計算値 488.1710

測定値 488.1717

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 3.27-3.42 (1H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.45 (1H, s), 5.96 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.68-7.01 (6H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 7.6Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 4.7$ Hz)

Rf 値 : 0.12 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム：メタノール = 95 : 5)

実施例 105

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシ-2-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 104 で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニル-2-プロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 2 と同

様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 150-153 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{23}NO_7 + H)^+$ として) :

計算値 474.1553

5 測定値 474.1538

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 3.28 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 3.65 (1H, d, $J = 17.2Hz$), 3.75 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J = 17.2Hz$), 4.56 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.06 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.46 (1H, s), 5.96 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.65-6.94 (6H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 4.9Hz$, 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 8.50 (1H, d, $J = 4.9Hz$)

10 R_f 値 : 0.58 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 106

15 (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1, 2-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)
(1) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1, 2-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

20 実施例 99-(2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[[(E)]-2-メトキシカルボニルエチル]-4-メトキシフェニル]シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (108mg, 0.204mmol) のアセトン (1.0ml)-水 (0.5ml) 溶液中に、N-メチルモルホリン N-オキシド (45mg) 及び四酸化オスミウム-第三ブタノール溶液 (0.079mmol/ml, 0.50ml) を加え、窒素雰囲気下室温で 22.5 時間攪拌した。
 25 1.5N 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え室温で 30 分間攪拌後、反応液を水で希釈し、AcOEt で抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和 NaCl で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得た残渣を、分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 95 : 5) にて分離精製し、
 30 (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1, 2-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (108mg, 0.204mmol) のアセトン (1.0ml)-水 (0.5ml) 溶液中に、N-メチルモルホリン N-オキシド (45mg) 及び四酸化オスミウム-第三ブタノール溶液 (0.079mmol/ml, 0.50ml) を加え、窒素雰囲気下室温で 22.5 時間攪拌した。

ル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンのジアステレオマーの一方(75mg)とジアステレオマーの他方(21mg)を得た。

(2) (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(1,2-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンのジアステレオマーの一方を用い、実施例50-(7)と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp: 133-136 °C

10 高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₉ + H)⁺として):

計算値 508.1607

測定値 508.1602

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm): 3.52 (1H, t, J = 9.5Hz), 3.82 (6H, s), 4.54 (1H, brs), 4.67 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.15 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.50 (1H, brs), 5.99 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.78-6.87 (3H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.17 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.0Hz)

15 R_f 値: 0.53 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:1:1)

実施例107

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1,2-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (ジアステレオマーの他方)

25 実施例106-(1)で得たジアステレオマーの他方を用い、実施例106と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp: 134-137 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₉ + H)⁺として):

計算値 508.1607

30 測定値 508.1590

^1H -NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm) : 3.35 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$),
 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d,
 $J = 9.9\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.63 (1H, brs), 5.98 (1H, d,
 $J = 1.4\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 6.78-6.86 (3H,
 5 m), 6.89 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.21
 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 4.9$
 Hz)

Rf 値 : 0.41 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

10 以下の実施例 108 及び 109 の化合物は、実施例 106 及び 107 の化合物を用
 いて実施例 2 と同様の方法によりそれぞれ合成した。

実施例 108

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシ-1, 2-ジヒドロ
キシエチル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)
 15 シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 189-191 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_9 + \text{H})^+$ として) :

計算値 494.1451

測定値 494.1440

20 ^1H -NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 3.47 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.74
 (3H, s), 4.22 (1H, brs), 4.55 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 4.93 (1H, d,
 $J = 10.1\text{Hz}$), 5.41 (1H, brs), 6.02 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.9\text{Hz}$,
 8.6Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.86-6.97 (2H, m), 7.09
 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$),
 25 8.27 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.07 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 109

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシ-1, 2-ジヒドロ
 30 キシエチル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)

シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 168-170 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{23}NO_9 + H)^+$ として) :

計算値 494.1451

5 測定値 494.1446

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$, δ ppm) : 3.36 (1H, t, $J = 9.9Hz$),
3.84 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J = 2.4Hz$), 4.65 (1H, d, $J = 9.9Hz$),
5.05 (1H, d, $J = 9.9Hz$), 5.68 (1H, brs), 5.98 (1H, d, $J = 1.4Hz$),
5.99 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 6.75 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.6Hz$),
10 6.83 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.84 (1H, dd, $J = 2.9Hz, 8.6Hz$), 6.89 (1H,
d, $J = 8.6Hz$), 7.23 (1H, dd, $J = 5.3Hz, 7.8Hz$), 7.26 (1H, d, $J =$
2.9Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.8Hz$), 8.30 (1H, d, $J = 5.3Hz$)

Rf 値 : 0.03 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

15 実施例 110

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-
4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテ
ノ [1, 2-b] ピリジン

(1) 3-(テトラヒドロピラニルオキシ)-1-トリブチルスタニル-1-プロピン

20 文献記載の方法 [ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン
I (J. Chem. Soc. Perkin I)、第1089頁 (1992年) 参照] により調製した
3-(テトラヒドロピラニルオキシ)-1-プロピン (2.00g, 14.3mmol) のエー
テル (20ml) 溶液に、-78°Cにてブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.66M, 8.60
ml) を滴下し、同温にて30分間攪拌した。この溶液中に、-78°Cにてトリブ
25 チルスタニルクロリド (3.87ml) を滴下し、混合物を同温にて1時間攪拌し
た。-78°Cにて水を加え反応を停止し、混合液を室温まで昇温した。有機層を
分離し、飽和NaClで洗浄後、 $MgSO_4$ にて乾燥した。溶媒を留去して、3-(テ
トラヒドロピラニルオキシ)-1-トリブチルスタニル-1-プロピン (6.13g) を
得た。

30 (2) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロピ

ニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジ
 ジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

シュレンク管中、実施例99-(1)で得た(5RS,6SR,7SR)-7-(2-トリ
 フルオロメタンスルホニルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカ
 5 ルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]
 ピリジン (30mg, 0.0505mmol) 及び (1) で得た3-(テトラヒドロピラニ
 ルオキシ)-1-トリブチルスタニル-1-プロピンのDMF (1ml) 溶液に、窒素
 気流下リチウムクロリド (7mg) 及び塩化パラジウム (II) ビストリフェニル
 ホスフィン錯体 (2mg) を室温にて加えた。混合液を100℃にて2時間攪拌
 10 した後、室温まで冷却し、DMFを減圧下留去した。残渣をAcOEtに溶解し、
 その溶液に40%KF水溶液 (1ml) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。
 混合物をセライト濾過し生じたトリブチルスタニルフルオリドを除去した。
 濾液と洗液を合わせて飽和NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧
 下留去して得た残渣を、分取TLC (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/酢酸エ
 15 チル:ヘキサン=1:1) にて精製し、(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-テトラ
 ヒドロピラニルオキシ-1-プロピニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキ
 シカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-
 b]ピリジン (17.2mg) を得た。

(3) (5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-4-メトキ
 20 シフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニ
 ル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

(2) で得た(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-
 1-プロピニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-
 (3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン
 25 (31.0mg, 0.0532mmol) のエタノール (0.5ml) 溶液にピリジニウムパラト
 ルエンスルホナート (13mg) を加え、混合物を室温にて反応させることによ
 り、(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-4-メトキ
 シフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニ
 ル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (18.4mg) を得た。

30 (4) (3) で得た(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-

4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンを用い、実施例50-(7)と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : ~200 °C (dec.)

5 高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₁NO₆ + H)⁺として):

計算値 444.1447

測定値 444.1458

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm): 3.30 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.79 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.62 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.08 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.94 (2H, s), 6.77-6.82 (3H, m), 6.92 (1H, dd, J = 2.6Hz, 8.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.25 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.5Hz), 7.38 (1H, dt, J = 1.9Hz, 7.5Hz), 8.29 (1H, dt, J = 1.9Hz, 4.9Hz)

Rf値: 0.1 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/酢酸エチル:ヘキサン=1:1)

15 実施例111

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-[(Z)-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)]-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

20 (1) (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

文献記載の方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 第40巻、第2265頁 (1975年) 参照] により調製した (3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル)トリブチルすず (320mg)、実施例99-(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (264mg, 0.445mmol)、二塩化パラジウム (II) ビストリフェニルホスフィン錯体 (25.8mg)、塩化リチウム (57.0mg)、2,6-ジ第三ブチル-4-メチルフェノール (20mg) 及び DMF (2.2ml) を加えたシュレンク管中を窒素置換した後、110 °Cの湯浴中に

て17時間加熱撹拌した。反応液を放冷後減圧濃縮し、残渣にエーテル (4ml) 及び40%フッ化カリウム水溶液 (2ml) を加え、混合物を室温にて30分間撹拌した。不溶物をセライト濾過により分離し、濾液と洗液を合わせて、40% KF、水及び飽和NaClで洗浄後、Na₂SO₄にて乾燥した。減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル60/ヘキサノール:酢酸エチル=2:1) にて分離精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの (Z)-1-プロペニル体 (42.8mg)、(E)-1-プロペニル体 (57.7mg) 及びZ/E = 1/2.4 の混合物 (150.5mg) を得た。

(2) (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの (Z)-プロペニル体を用い、実施例110-(3) 及び (4) と同様の方法で表題化合物を合成した。

高分解能 FAB-MS (m/e , (C₂₆H₂₃NO₆ + H)⁺として):

計算値 446.1604

測定値 446.1581

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.10 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.97 (1H, ddd, J = 1.2Hz, 6.5Hz, 13.3Hz), 4.03 (1H, ddd, J = 1.2Hz, 6.5Hz, 13.3Hz), 4.50 (1H, d, J = 10.0Hz), 4.74 (1H, d, J = 10.0Hz), 5.78 (1H, td, J = 6.5Hz, 11.3Hz), 6.00 (2H, s), 6.44-6.54 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.74 (1H, dd, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.7Hz, 8.5Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.16 (1H, dd, J = 4.6Hz, 7.7Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.29 (1H, d, J = 4.6Hz)

Rf 値: 0.24 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 15:1)

実施例 112

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-[(E)-(3-ヒドロキシ-1-プロ

ペニル)]-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

実施例111-(1)で得た(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンの(E)-プロペニル体を用い、実施例110-(3)及び(4)と同様の方法で合成した。

mp : 218-221 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₃NO₆ + H)⁺として) :

計算値 446.1604

測定値 446.1621

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.18 (1H, t, J = 9.5Hz), 3.79 (3H, s), 4.12-4.26 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.10 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.07 (1H, td, J = 5.7Hz, 15.5Hz), 6.67 (1H, brs), 6.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.66-6.86 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.5Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.15 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.7Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.47 (1H, d, J = 4.8Hz)

Rf 値 : 0.33 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例113

(5RS,6SR,7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

実施例111-(1)で得た(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジンのZ/E混合物を用い、パラジウム-黒を触媒とする水素添加反応に付した後、実施例110-(3)及び(4)と同様の方法により、表題化合物を合成し

た。

mp : 222-226 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{25}NO_6 + H)^+$ として) :

計算値 448.1760

5 測定値 448.1770

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.62-1.78 (2H, m), 2.48-2.86
(2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 10.2$ Hz), 3.33-3.50 (2H, m), 3.72 (3H,
s), 4.53 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.01 (2H,
s), 6.70 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.4Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.78
10 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0Hz), 6.86 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.90 (1H, d,
 $J = 8.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 7.4
Hz), 7.23 (1H, td, $J = 1.4$ Hz, 7.4Hz), 8.30 (1H, td, $J = 1.4$ Hz, 4.6
Hz)

Rf 値 : 0.12 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
15 = 15 : 1)

以下の実施例 114 及び 115 の化合物は、ビニルトリブチルすずを用い、実
施例 111- (1) 及び実施例 106 と同様の方法で合成した。

実施例 114

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1, 2-ジヒドロキシエチル) -
20 4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテ
ノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 140-144 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{25}H_{23}NO_7 + H)^+$ として) :

計算値 450.1553

25 測定値 450.1558

1H -NMR (300MHz, アセトン- d_6 , δ ppm) : 3.47 (1H, t, $J = 9.9$ Hz),
3.56 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 11.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.89 (1H, dd, $J =$
4.4Hz, 11.6Hz), 4.64 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 9.9$ Hz),
5.26 (1H, brs), 6.02 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 8.6Hz),
30 6.85-6.93 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.26 (2H, m),

7.35 (1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.30 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 115

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1, 2-ジヒドロキシエチル) -
4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテ
ノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 132-135 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{25}H_{23}NO_7 + H)^+$ として) :

10 計算値 450.1553

測定値 450.1563

¹H-NMR (300MHz, アセトン- d_6 , δ ppm) : 3.50-3.80 (3H, m), 3.78
 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.05-5.20 (2H, m), 6.01 (2H,
 s), 6.80 (1H, dd, $J = 3.1\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.87 (3H, s), 7.09-7.16 (2H,
 15 m), 7.19 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.32
 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.27 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

以下の実施例 116~119 の化合物は、実施例 111- (1) で得た (5RS, 6SR,
 20 7SR) - 7- [2- (3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル) -4-メトキ
 シフェニル] -6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニ
 ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの Z/E 混合物に対し、THF 中氷冷~
 室温にてジボラン ジメチルスルフィド-THF 溶液を作用させ、35%過酸化
 水素処理して得たヒドロキシ体の異性体混合物を、実施例 110- (3) と同様
 25 の方法で脱テトラヒドロピラニル化後、分取 TLC (メルク社製 シリカゲル
 60/クロロホルム : 酢酸エチル = 5 : 2, 酢酸エチル) にて各々の異性体を分
 離し、その後、それぞれを実施例 110- (4) と同様の方法で処理することによ
 り合成した。

実施例 116

30 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1, 3-ジヒドロキシプロピル) -

4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテ
ノ [1,2-b]ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 115-120 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅NO₇ + H)⁺として):

5 計算値 464.1709

測定値 464.1716

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.88-2.17 (2H, m), 3.27 (1H, t, J = 9.8Hz), 3.65-3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.59 (1H, d, J = 9.8Hz), 5.09 (1H, d, J = 9.8Hz), 5.28-5.40 (1H, m), 5.94 (2H, s), 6.74-6.84 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.25 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.5Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.29 (1H, d, J = 4.8Hz)

Rf 値 : 0.07 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

15 実施例 117

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテ
ノ [1,2-b]ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 104-108 °C

20 高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅NO₇ + H)⁺として):

計算値 464.1709

測定値 464.1725

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.78-1.94 (1H, m), 1.94-2.13 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.3Hz), 3.67-3.92 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.67 (1H, d, J = 9.3Hz), 5.36 (1H, m), 5.47 (1H, d, J = 9.3Hz), 5.97 (2H, s), 6.63-6.84 (5H, m), 7.04 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, J = 5.5Hz, 7.4Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.4Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.5Hz)

Rf 値 : 0.10 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

30 実施例 118

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 115-120 °C

5 高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅NO₇ + H)⁺として) :

計算値 464.1709

測定値 464.1699

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.73 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J = 9.5Hz, 13.3Hz), 3.30 (1H, t, J = 9.4Hz), 3.44-3.76 (2H, m), 3.72
10 (3H, s), 3.80-3.97 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.20 (1H, d, J = 9.4Hz), 5.96 (2H, s), 6.66-6.80 (5H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.21 (1H, dd, J = 5.3Hz, 7.6Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.34 (1H, d, J = 5.3Hz)

Rf 値 : 0.13 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
15 = 10 : 1)

実施例 119

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (ジアステレオマーの他方)

20 mp : 208-212 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅NO₇ + H)⁺として) :

計算値 464.1709

測定値 464.1722

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm) : 2.40-2.75 (1H, m), 3.18
25 (1H, dd, J = 4.2Hz, 13.8Hz), 3.34 (1H, t, J = 9.7Hz), 3.57 (1H, dd, J = 6.7Hz, 11.3Hz), 3.67 (1H, dd, J = 3.8Hz, 11.3Hz), 3.80 (3H, s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 9.7Hz), 4.99 (1H, d, J = 9.7Hz), 5.97 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.98 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.75 (1H, brs), 6.76-6.84 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.17 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.0Hz)
30

Rf 値 : 0.13 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

以下の実施例 120~123 の化合物は、実施例 111- (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR) -7- [2- (3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プロペニル) -4-メトキシフェニル] -6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの (E)-プロペニル体 (実施例 120, 121) 及び (Z)-プロペニル体 (実施例 122, 123) を用い、実施例 106- (1) 及び実施例 111- (3), (4) と同様の方法で合成した。

実施例 120

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル) -4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン ((E)-プロペニル体由来のジアステレオマーの一方)

mp : 127-129 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅NO₈ + H)⁺として) :

計算値 480.1658

測定値 480.1652

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.32 (1H, dd, J = 9.2Hz, 10.6Hz), 3.40-3.55 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 9.2Hz), 5.02-5.11 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 10.6Hz), 5.94 (2H, s), 6.61-6.68 (2H, m), 6.72-6.81 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.06 (1H, dd, J = 5.3Hz, 7.6Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.3Hz)

Rf 値 : 0.19 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 121

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル) -4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン ((E)-プロペニル体由来のジアステレオマーの他方)

mp : 143-146 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{25}NO_8 + H)^+$ として) :

計算値 480.1658

測定値 480.1660

5 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$, δ ppm) : 3.34 (1H, t, $J = 9.8Hz$),
 3.63 (1H, dd, $J = 5.3Hz$, $11.6Hz$), 3.70 (1H, dd, $J = 4.7Hz$, $11.6Hz$),
 3.83 (3H, s), 3.91 (1H, ddd, $J = 4.7Hz$, $5.2Hz$, $5.3Hz$), 4.63 (1H,
 d, $J = 9.8Hz$), 5.11 (1H, d, $J = 9.8Hz$), 5.21 (1H, d, $J = 5.2Hz$),
 5.98 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 5.99 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 6.76 (1H, s),
 10 6.77-6.88 (3H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 7.13 (1H, d, $J = 2.6$
 Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 5.1Hz$, $7.7Hz$), 7.40 (1H, td, $J = 1.4Hz$, 7.7
 Hz), 8.30 (1H, td, $J = 1.4Hz$, $5.1Hz$)

Rf 値 : 0.19 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

15 実施例 122

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1, 2, 3-トリヒドロキシプロ
 ピル) -4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ
 ペンテノ [1, 2-b] ピリジン ((Z)-プロベニル体由来のジアステレオマーの
 一方)

20 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{25}NO_8 + H)^+$ として) :

計算値 480.1658

測定値 480.1630

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.49 (1H, t, $J = 10.0Hz$), 3.72-
 3.94 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.69 (1H, d, $J = 10.0Hz$), 5.22 (1H,
 25 d, $J = 6.3Hz$), 5.38 (1H, d, $J = 10.0Hz$), 5.96 (2H, s), 6.80-6.88
 (3H, m), 6.89 (1H, dd, $J = 2.8Hz$, $8.6Hz$), 7.04 (1H, d, $J = 8.6Hz$),
 7.25 (1H, d, $J = 2.8Hz$), 7.53 (1H, dd, $J = 5.5Hz$, $7.7Hz$), 7.72 (1H,
 d, $J = 7.7Hz$), 8.37 (1H, d, $J = 5.5Hz$)

Rf 値 : 0.23 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
 30 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 123

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1, 2, 3-トリヒドロキシプロ
 5 ピル)-4-メトキシフェニル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ
 ペンテノ [1, 2-b] ピリジン ((Z)-プロペニル体由来のジアステレオマーの
 他方)

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{25}NO_8 + H)^+$ として):

計算値 480.1658

測定値 480.1667

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$, δ ppm): 3.54 (1H, t, $J = 9.6Hz$),
 10 3.75-3.95 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.73 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.05 (1H,
 d, $J = 7.6Hz$), 5.43 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 6.00 (2H, s), 6.78 (1H,
 brs), 6.81 (1H, dd, $J = 1.5Hz, 8.0Hz$), 6.85 (1H, d, $J = 8.0Hz$),
 6.87 (1H, dd, $J = 2.7Hz, 8.6Hz$), 6.95 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 7.15 (1H,
 d, $J = 2.7Hz$), 7.45 (1H, dd, $J = 5.5Hz, 7.6Hz$), 7.67 (1H, d, $J =$
 15 7.6Hz), 8.42 (1H, d, $J = 5.5Hz$)

Rf 値: 0.26 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノー
 ル:酢酸 = 10:1:1)

実施例 124

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシ-2-ヒドロキシ
 20 エトキシ)-4-メトキシフェニル] -2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジ
 オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの
 一方)

(1) (5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-7- (2-ベンジルオキシ-
 4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテ
 25 ノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシド

実施例 50-(4) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-7-
 (2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) -5- (3, 4-メチレンジオキシフェ
 ニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (386mg, 0.70mmol) の塩化メ
 チレン (4ml) 溶液中に 0℃ にて mCPBA (190mg) を 5 分間で加えた。混合
 30 物を 0℃ にて 1.5 時間、さらに室温にて 4 時間攪拌した。混合液を塩化メチレ

ンで希釈し、飽和NaHCO₃及び飽和NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を、ドライカラムフラッシュクロマトグラフィー（メルク社製 シリカゲル60/クロロホルム：メタノール=50：1→30：1）にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシド (345mg) を得た。

(2) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(N-ベンゾイル) プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシド (224mg, 0.395mmol) 及びフッ化セシウム (1.82g) を減圧乾燥し、窒素雰囲気下塩化メチレン (4.0ml) を加えた。ここに、安息香酸N-プロピルアミドと塩化チオニルより常法により調製したN-プロピルベンズイミドイルクロリド (210mg) を加え、加熱還流下17時間激しく攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃及び水を加え、室温で混合物を攪拌し均一溶液とした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧濃縮して得た残渣をMPL（メルク社製 シリカゲル60 ローバーカラム/塩化メチレン：アセトン=100：1→50：1→30：1）にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(N-ベンゾイル) プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (138mg) を得た。

(3) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-[2-(2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル]-2-[(N-ベンゾイル) プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(N-ベンゾイル) プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用

い、実施例64-(1)と同様の方法により、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-[2-(2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル]-2-[(N-ベンゾイル)プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのジアステレオマーの一方と他方、及び (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-[(N-ベンゾイル)プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(1-メトキシカルボニルエテニルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

(4) (3) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-[2-(2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ)-4-メトキシフェニル]-2-[(N-ベンゾイル)プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのジアステレオマーの一方を用い、パラジウム-黒を触媒とする脱ベンジル化、TFAによる脱第三ブチル化、4N NaOHを用いる脱メチル化及び脱ベンゾイル化を行い、表題化合物を合成した。

mp : 183-188 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₀N₂O₉ + H)⁺として):

計算値 551.2030

測定値 551.2057

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.86 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.54 (2H, sext, J = 7.3Hz), 2.99-3.13 (2H, m), 3.62 (1H, t, J = 8.7Hz), 3.67 (3H, s), 3.93-4.07 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.83-4.93 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 8.7Hz), 5.97 (2H, s), 6.36-6.52 (2H, m), 6.62-6.72 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.74 (1H, brs)

Rf 値 : 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例125

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロピルアミノ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの

他方)

実施例 124- (3) で得た (5RS, 6SR, 7SR) -6-第三ブトキシカルボニル-
7- [2- (2-ベンジルオキシ-1-メトキシカルボニルエトキシ) -4-メトキシ
フェニル] -2- [(N-ベンゾイル) プロピルアミノ] -5- (3, 4-メチレンジオ
キシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのジアステレオマーの他
方を用い、実施例 124- (4) と同様の方法により、表題化合物を合成した。

mp : 165-175 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{29}H_{30}N_2O_9 + H)^+$ として) :

計算値 551.2030

測定値 551.2046

1H -NMR (300MHz, アセトン- d_6 , δ ppm) : 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz),
1.56 (2H, sext, $J = 7.4$ Hz), 3.11-3.21 (2H, m), 3.26 (1H, t, $J =$
8.2Hz), 3.76 (3H, s), 3.83-4.04 (2H, m), 4.47 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),
4.91-4.99 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.97 (2H, s), 6.41 (1H,
d, $J = 8.5$ Hz), 6.48-6.58 (2H, m), 6.80 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J =$
7.9Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)

Rf 値 : 0.27 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 126

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシエテニルオキシ) -
4-メトキシフェニル] -2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェ
ニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 124- (3) で得た (5RS, 6SR, 7SR) -6-第三ブトキシカルボニル-
2- [(N-ベンゾイル) プロピルアミノ] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェ
ニル) -7- [2- (1-メトキシカルボニルエテニルオキシ) -4-メトキシフェ
ニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、TFA による脱第三ブチル化、4N
NaOH による脱メチル化及び脱ベンゾイル化を行い、表題化合物を合成した。

mp : 165-169 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{29}H_{28}N_2O_8 + H)^+$ として) :

計算値 533.1924

測定値 533.1940

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.55 (2H, sext, J = 7.4Hz), 3.03-3.17 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (1H, t, J = 8.0Hz), 4.59 (1H, d, J = 8.0Hz), 5.31 (1H, brs), 5.34 (1H, d, J = 8.0Hz), 5.98 (2H, s), 6.06 (1H, brs), 6.42-6.52 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.69-6.83 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.63 (1H, brs)

Rf 値: 0.35 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール:酢酸 = 20:1:1)

実施例 127

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-カルボキシ-2-(N-プロピル-N-メチルアミノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-プロピルアミノ-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 124-(2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(N-ベンゾイル)プロピルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (215mg, 0.301mmol) のジオキサン (3ml) 溶液に 4N NaOH (3ml) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (97mg) を加え、100℃にて 22 時間攪拌した。反応液を 3N HCl で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和 NaHCO₃ 及び飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をドライフラッシュクロマトグラフィー (メルク社製シリカゲル 60/ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-プロピルアミノ-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (167mg) を得た。

(2) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-(N-プロピル-N-メチルアミノ)-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチ

レンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-プロピルアミノ-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (163mg, 0.267mmol) の THF (3ml) 溶液に、-78 °C にて 1M リチウムヘキサメチルジシラジド-THF 溶液 (290 μ l) を加えた。混合液を同温で 10 分間、室温で 30 分間攪拌した。ヨードメタン (18 μ l) を室温に加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、3N HCl を加えて反応を停止した。反応液を AcOEt で抽出し、有機層を水、飽和 NaHCO₃、飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮して得た残渣をドライカラムクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-(N-プロピル-N-メチルアミノ)-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (152mg) を得た。

(3) (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-2-(N-プロピル-N-メチルアミノ)-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 50-(5), (6), (7) と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 55-57 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₁H₃₄N₂O₈ + H)⁺として):

計算値 563.2393

測定値 563.2417

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.82 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.46-1.59 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.15 (1H, t, J = 9.2Hz), 3.15-3.27 (1H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.46 (1H, d, J = 15.9Hz), 4.53 (1H, d, J = 9.2Hz), 4.57 (1H, d, J = 15.9Hz), 4.90 (1H, d, J = 9.2Hz), 5.91-5.92 (2H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.35 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.50 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.4Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4Hz)

Rf 値 : 0.66 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 128

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2- (N-プロピル-N-メチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 127 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-エトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル) - 6-カルボキシ-2- (N-プロピル-N-メチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例 2 と同様の方法で合成した。

mp : 120-123 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₀N₂O₈ + H)⁺として) :

計算値 535.2080

測定値 535.2110

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.83 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.49-1.61 (2H, m), 2.92 (1H, t, J = 9.0Hz), 2.99 (3H, s), 3.19-3.29 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.45-4.60 (3H, m), 5.17 (1H, d, J = 9.0Hz), 5.90-5.91 (2H, m), 6.35-6.37 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.66 (1H, s), 6.68-6.74 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 値 : 0.30 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

以下の実施例 129, 130 の化合物は、実施例 127, 128 と同様の方法で合成した。

実施例 129

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 194-196 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₄N₂O₈ + H)⁺として) :

計算値 493.1611

測定値 493.1622

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.62 (3H, d, J = 4.8Hz), 3.04
(1H, t, J = 8.5Hz), 3.71 (3H, s), 4.30 (1H, d, J = 8.5Hz), 4.36 (1H,
5 d, J = 16.4Hz), 4.56 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.61 (1H, d, J = 8.5Hz),
5.96 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.34 (1H, d, J = 4.8Hz),
6.46-6.49 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.71 (1H, s), 6.82 (1H,
d, J = 7.6Hz), 6.90-6.96 (2H, m)

Rf 値 : 0.46 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
10 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 130

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシ
シフェニル) - 2- (N, N-ジメチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェ
ニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

15 mp : 153-156 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₆N₂O₈ + H)⁺として) :

計算値 507.1767

測定値 507.1759

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.03 (6H, s), 3.19-3.25 (1H,
20 m), 3.76 (3H, s), 4.38-4.55 (3H, m), 4.86 (1H, m), 5.89 (2H,
s), 6.47 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.1Hz, 8.5Hz), 6.61
(1H, d, J = 8.9Hz), 6.72 (1H, s), 6.75 (2H, s), 7.03 (1H, d, J =
8.5Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.9Hz)

Rf 値 : 0.57 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
25 ル : 酢酸 = 5 : 1 : 1)

実施例 131

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-5-第三ブ
チル-4-メトキシフェニル) - 2-メチルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシ
フェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

30 実施例 129 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメ

トキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルアミノ-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (64.1mg, 0.13mmol) の酢酸第三ブチル (10ml) 溶液中に、70%過塩素酸を溶液が pH1~2 になるまで加え、混合物を室温で 66 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ で中和し、AcOEt で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得た残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60/クロロホルム:メタノール=10:1) にて精製し、7-(2-カルボキシメトキシ-5-第三ブチル-4-メトキシフェニル) 体のモノ第三ブチルエステルをそれぞれ 40mg、10mg 得た。これらを TFA により脱第三ブチルエステル化し、表題化合物を合成した。

mp: 190-192 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₂N₂O₈ + H)⁺として):

計算値 549.2237

測定値 549.2253

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.27 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.57 (1H, t, J=8.4Hz), 3.84 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=8.4Hz), 4.64 (1H, d, J=16.4Hz), 4.80 (1H, d, J=16.4Hz), 5.17 (1H, d, J=8.4Hz), 5.95 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.75-6.84 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.8Hz)

Rf 値: 0.55 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1)

実施例 132

(5RS, 6SR, 7SR)-2-アミノ-6-カルボキシ-7-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン N-オキシド

ブromo酢酸第三ブチルを用い、実施例 50-(6) と同様の方法により調製した、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニ

ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例124-(1)と同様の方法で、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシドを合成した。

5 (2) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(N-ベンゾイル)ベンジルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン N-オキシドに対し、N-ベンジルベンズアミドより調製したN-ベンジルベンズイミドイルクロリドを実施例124-(2)と同様に反応させ、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-
10 [(N-ベンゾイル)ベンジルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

(3) (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(ベンゾイルアミノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(N-ベンゾイル)ベンジルアミノ]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを50~60psiの水素雰囲気下、パラジウム-黒を触媒とする加水素分解に付し、(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(ベンゾイルアミ
20 ノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを合成した。

(4) (3) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-(2-第三ブトキシカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(ベンゾイルアミ
25 ノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリ

ジンを実施例 124- (4) と同様の方法により反応させ、表題化合物を合成した。

mp : 204-206 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{25}H_{22}N_2O_8 + H)^+$ として) :

5 計算値 479.1454

測定値 479.1458

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.70 (1H, t, $J = 9.2Hz$), 3.77 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 4.61 (1H, d, $J = 16.2Hz$), 4.78 (1H, d, $J = 16.2Hz$), 5.22 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 5.95 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 2.2Hz$, 8.4Hz), 6.58 (1H, d, $J = 2.2Hz$), 6.72-6.78 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.23 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 7.40 (1H, d, $J = 8.9Hz$)

Rf 値 : 0.48 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

15 以下の実施例 133~135 の化合物は、N- (3-ベンジルオキシプロピル)-又は N- (2-ベンジルオキシエチル)-ベンゾイミドイルクロリドを用い、実施例 132 と同様の方法で合成した。

実施例 133

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-2- [N- (ベンゾイル)-3-ヒドロキシプロピルアミノ]-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 127-132 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{35}H_{32}N_2O_{10} + H)^+$ として) :

計算値 641.2135

25 測定値 641.2131

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.71-1.89 (2H, m), 3.52 (1H, t, $J = 9.6Hz$), 3.52-3.58 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.9Hz$), 4.42 (1H, d, $J = 16.2Hz$), 4.48 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 4.58 (1H, d, $J = 16.2Hz$), 4.77 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.89 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 2.3Hz$), 6.53 (1H, dd, $J = 2.3Hz$, 8.4Hz), 6.68 (1H, d,

$J = 7.9\text{Hz}$), 6.71-6.75 (3H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.22-7.37 (5H, m)

Rf 値 : 0.39 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 30 : 1 : 1)

5 実施例 134

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2- (3-ヒドロキシプロピルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 166-169 °C

10 高分解能 FAB-MS (m/e , ($C_{28}H_{28}N_2O_9 + H$)⁺として) :

計算値 537.1873

測定値 537.1864

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.81 (2H, quint, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.60-3.70 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.56 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 13.8\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J = 13.8\text{Hz}$), 15 5.20 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.96 (2H, s), 6.53-6.57 (2H, m), 6.78-6.86 (4H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.33 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 30 : 1 : 1)

20 実施例 135

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2- (2-ヒドロキシエチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 200 °C (dec.)

25 高分解能 FAB-MS (m/e , ($C_{27}H_{26}N_2O_9 + H$)⁺として) :

計算値 523.1717

測定値 523.1687

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.35 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.43 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 30

5.09 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$,
8.3Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.74-6.77
(3H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.53 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 3 : 1)

以下の実施例 136~144 の化合物は、相当するアリールグリニャール試薬又は
アリールリチウム試薬を用い、実施例 89 と同様の方法により合成した。

実施例 136

(5RS, 6SR, 7SR) - 6 - カルボキシ - 5 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - (4 -
10 メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 212-214 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{23}NO_5 + H)^+$ として) :

計算値 406.1654

測定値 406.1658

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.35 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.76 (3H,
s), 3.77 (6H, s), 4.61 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$),
6.40 (3H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$,
7.7Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.7Hz),
8.47 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.9Hz)

20 Rf 値 : 0.33 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 15 : 1)

実施例 137

(5RS, 6SR, 7SR) - 6 - カルボキシ - 5 - (3 - プロポキシ - 5 - メトキシフェニル) - 7 - (4 -
25 メトキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 205-206 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{27}NO_5 + H)^+$ として) :

計算値 434.1968

測定値 434.1953

30 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.02 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.79 (2H,
sxt, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.37 (1H, t, $J = 9.7\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H,

s), 3.87 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 6.40 (3H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

5 Rf 値 : 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 138

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシ-5-メトキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

10 mp : 220 °C (dec.)

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{21}NO_6 + H)^+$ として) :

計算値 420.1447

測定値 420.1466

15 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.32 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.98 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J = 1.1\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J = 1.1\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 4.5\text{Hz}$, 7.4Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$)

20 Rf 値 : 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 139

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 79-80 °C

25 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{30}H_{27}NO_5 + H)^+$ として) :

計算値 482.1967

測定値 482.1989

30 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.22 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J = 13.1\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J = 13.1\text{Hz}$), 6.68 (1H, d,

$J = 1.9\text{Hz}$, 6.77-6.88 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.12-7.37 (9H, m), 8.47 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.21 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 20 : 1)

5 実施例 140

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 127-129 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{23}H_{21}NO_5 + H)^+$ として) :

10 計算値 392.1498

測定値 392.1520

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.31 (1H, t, $J = 9.8\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.57 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.0Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 7.0Hz), 8.45 (1H, td, $J = 1.3\text{Hz}$, 4.9Hz)

Rf 値 : 0.30 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

20 実施例 141

(5RS, 6SR, 7SR)-5-(4-インドリル)-6-カルボキシ-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 144-148 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{20}N_2O_3 + H)^+$ として) :

25 計算値 385.1552

測定値 385.1540

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.51 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.75 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 6.12-6.18 (1H, m), 6.90-6.96 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 7.3\text{Hz}$, 8.1Hz), 7.16-7.25 (4H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 1.0\text{Hz}$,

8.1Hz), 8.32-8.36 (1H, m)

Rf 値 : 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 142

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 5 - (6-インドリル) - 6-カルボキシ-7- (4-メトキシ
フェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 128-134 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₄H₂₀N₂O₃ + H)⁺として) :

計算値 385.1552

10 測定値 385.1570

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.27-3.35 (1H, m), 3.79 (3H,
s), 4.69 (1H, d, J = 9.8Hz), 4.73 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.43 (1H,
dd, J = 0.9Hz, 3.2Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.6Hz, 8.1Hz), 6.85-6.96
(2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.22 (1H, d,
15 J = 3.2Hz), 7.37-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.30-8.34
(1H, m)

Rf 値 : 0.29 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 143

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - (5-インドリル) - 6-カルボキシ-5 - (3, 4-メチレ
ンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : ~250 °C (dec.)

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₄H₁₈N₂O₄ + H)⁺として) :

計算値 399.1345

25 測定値 399.1330

¹H-NMR (300MHz, メタノール-d₄, δ ppm) : 3.26 (1H, t, J = 9.9Hz),
4.60 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.77 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.94 (2H, s),
6.40 (1H, dd, J = 0.85Hz, 3.1Hz), 6.75 (1H, brs), 6.79 (1H, d,
J = 7.9Hz), 6.83 (1H, dd, J = 0.8Hz, 7.9Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.7
30 Hz, 8.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.27 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6

Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.42 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.43 (1H, brs), 8.30 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.9Hz)

Rf 値 : 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

5 実施例 144

(5RS, 6SR, 7SR) - 7 - (4-エトキシフェニル) - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 215-217 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{21}NO_5 + H)^+$ として) :

10 計算値 404.1497

測定値 404.1519

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.39 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.30 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.00 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.60 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 8.2 Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.11-7.13 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)

15 Rf 値 : 0.80 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

20 実施例 145

(5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2- (4-イミダゾリルメトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

25 実施例 50- (5) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン及び 4-クロロメチル-1-トリチルイミダゾールを用い、実施例 50- (6) と同様の方法により合成した¹⁴N-トリチル第三ブチルエステルに対し、4N HCl-ジオキサンを作用させることで、表
30 題化合物を二塩酸塩として合成した。

mp : 172-175 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₃N₃O₆ + H)⁺として) :

計算値 486.1665

測定値 486.1678

5 ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.59 (1H, t, J = 10.3Hz), 3.86
(3H, s), 4.70 (1H, d, J = 10.3Hz), 4.98 (1H, d, J = 11.9Hz), 5.14
(1H, d, J = 10.3Hz), 5.23 (1H, d, J = 11.9Hz), 5.98-6.03 (2H, m),
6.18 (1H, brs), 6.65 (1H, dd, J = 1.6Hz, 7.9Hz), 6.73 (1H, dd,
J = 2.3Hz, 8.4Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.3Hz),
10 7.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.50 (1H, brs), 7.80 (1H, dd, J = 5.7Hz,
7.6Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.7Hz), 8.96 (1H,
brs)

以下の実施例146及び147の化合物は、α-ブromo-γ-ブチロラクトンを用
い、実施例55及び56と同様の方法により合成した。

15 実施例146

(5RS, 6SR, 7SR) -7- [2- (2-オキソ-4, 5-ジヒドロフリルオキシ) -4-
メトキシフェニル] -6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シ
クロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 172-175 °C

20 高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₃NO₈ + H)⁺として) :

計算値 490.1502

測定値 490.1499

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 1.80-1.96 (1H, m), 2.48-
2.60 (1H, m), 3.61 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.80 (3H, s), 4.18-4.30
25 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.87 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.19
(1H, t, J = 8.3Hz), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz),
6.83 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.90 (1H, dd,
J = 1.7Hz, 8.0Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4Hz),
7.33 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.6Hz), 7.43 (1H, td, J = 1.4Hz, 7.6Hz),
30 8.42 (1H, td, J = 1.4Hz, 5.0Hz)

Rf 値 : 0.34 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 147

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2-オキソ-4, 5-ジヒドロフリルオキシ) - 4-
メトキシフェニル] - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シ
クロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 170-173 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₃NO₈ + H)⁺として) :

計算値 490.1502

10 測定値 490.1500

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 2.24-2.39 (1H, m), 2.81-
2.92 (1H, m), 3.50 (1H, t, J = 10.2Hz), 3.79 (3H, s), 4.29-4.42
(2H, m), 4.67 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.01 (1H, d, J = 10.2Hz), 5.21
(1H, t, J = 7.9Hz), 6.01 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz),
15 6.79-6.87 (4H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.39 (1H, dd, J = 5.2
Hz, 7.7Hz), 7.54 (1H, td, J = 1.3Hz, 7.7Hz), 8.43 (1H, td, J = 1.3
Hz, 5.2Hz)

Rf 値 : 0.36 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

20 以下の実施例 148 及び 149 の化合物は、相当する実施例 146 及び 147 の化
合物をアルカリ加水分解することにより合成した。

実施例 148

25 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2 - (1-カルボキシ-3-ヒドロキシ
プロポキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₉ + H)⁺として) :

計算値 508.1608

測定値 508.1613

Rf 値 : 0.26 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノー
30 ル : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 149

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (1-カルボキシ-3-ヒドロキシ
プロポキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

5 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{25}NO_9 + H)^+$ として):

計算値 508.1608

測定値 508.1602

R_f 値: 0.25 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:1:1)

10 実施例 150

(5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-アセトキシメチルカルボニルメトキシ-4-メト
キシフェニル) - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ
ペンテノ [1, 2-b] ピリジン

15 (1) (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-ジアゾメチルカルボニルメトキシ-4-メトキ
シフェニル) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェ
ニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 50- (5) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシ
フェニル) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニ
ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (98.0mg, 0.212mmol) と炭酸セシ
ウム (79.5mg) の DMF (2ml) 懸濁液中に、文献記載の方法 [バイオケミ
ストリー (Biochemistry)、第 16 巻、第 1964 頁-第 1970 頁 (1977 年) 参照]
20 により調製したジアゾメチルプロモメチルケトン (43mg) の DMF (1ml) 溶
液を 0℃で加え、混合物を 0℃~室温にて 12 時間攪拌した。反応液に 10% ク
エン酸を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NaCl で洗浄後、Na₂SO₄ で
25 乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル
60F₂₅₄/ヘキサン:酢酸エチル = 2:3) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR) - 7-
(2-ジアゾメチルカルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル) - 6-第三ブトキ
シカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-
b] ピリジン (64.4mg) を得た。

30 (2) (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-ジアゾメチルカルボニルメトキ

シ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,4-メチレンジ
オキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (13.5mg, 0.0249
mmol) の酢酸 (2.5ml) 懸濁液を 110℃ で 30 分間加熱攪拌した。反応液を減
5 圧濃縮し、残渣を分取 TLC (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/ヘキサン:酢
酸エチル=1:2) で精製し、(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-アセトキシメチルカ
ルボニルメトキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3,
4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-b]ピリジン (8.6mg)
を得た。このエステル体を 4N 塩酸-ジオキサン処理することにより、表題化
合物を合成した。

10 mp: 80-84 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₈H₂₅NO₉ + H)⁺として):

計算値 520.1608

測定値 520.1640

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm): 2.08 (3H, s), 3.46 (1H, t,
15 J = 10.1Hz), 3.79 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 10.1Hz); 4.65 (1H, d,
J = 16.6Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.84 (2H, s), 4.97 (1H, d,
J = 10.1Hz), 5.99 (1H, d, J = 1.5Hz), 6.00 (1H, d, J = 1.5Hz), 6.56-
6.59 (2H, m), 6.81-6.87 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.17
(1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.30 (1H, td, J = 1.3Hz, 7.6Hz), 8.35
20 (1H, td, J = 1.3Hz, 4.9Hz)

Rf 値: 0.55 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール
= 10:1)

以下の実施例 151 及び 152 の化合物は、実施例 83 と同様の方法により合成
した。

25 実施例 151

(5RS, 6SR, 7SR)-2-イソプロピルアミノ-6-カルボキシ-5-(3,4-メチ
レンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1,2-
b]ピリジン

mp: 100-101 °C

30 高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₅N₂O₅ + H)⁺として):

計算値 447.1919

測定値 447.1927

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.17 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.3Hz), 3.03 (1H, t, J = 8.6Hz), 3.64 (1H, sept, J = 6.3Hz),
5 3.70 (3H, s), 4.40 (1H, d, J = 8.6Hz), 4.59 (1H, d, J = 8.6Hz),
4.62 (1H, brs), 5.93 (2H, ABq, J = 1.4Hz, Δν = 2.3Hz), 6.28 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.717 (1H, d, J = 6.1Hz), 6.723 (1H, d, J = 6.1Hz),
6.74 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4Hz),
7.17 (2H, d, J = 8.6Hz)

10 Rf 値: 0.30 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール
= 20:1)

実施例 152

6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1, 2-ジエノ [1, 2-b] ピリジン及び6-カルボキシ-5-
15 (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-
1, 2-ジエノ [2, 1-b] ピリジン (1:2混合物)

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₆H₂₄N₂O₅ + H)⁺として):

計算値 445.1763

測定値 445.1746

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.17 (3H, d, J = 6.5Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.5Hz), 3.72 (1H, sept, J = 6.5Hz), 3.76 + 3.86 (3H, s × 2),
4.62 + 5.08 (1H, brs × 2), 4.79 + 5.90 (1H, s × 2), 6.02 (2H, s),
6.22 + 6.26 (1H, d × 2, J = 8.7Hz, J = 8.6Hz), 6.79 (2H, ddd, J =
0.8Hz, 2.1Hz, 8.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.98 (1H, dd, J =
25 2.0Hz, 8.6Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.09 (2H, ddd, J = 0.8Hz,
2.1Hz, 8.8Hz), 7.35 + 7.70 (1H, d × 2, J = 8.7Hz, J = 8.6Hz)

Rf 値: 0.36, 0.33 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタ
ノール = 20:1)

実施例 153

30 (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2, 7-ジメチル-5-(3, 4-メチレンジオ

キシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジ
ン

過剰のメチルリチウム-エーテル溶液を用い、実施例 77 と同様の方法により合成した。

5 mp : 226-227 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{25}H_{23}NO_5 + H)^+$ として):

計算値 418.1654

測定値 418.1652

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$, δ ppm): 1.66 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.40 (1H, d, $J = 10.3Hz$), 3.81 (3H, s), 4.73 (1H, d, $J = 10.3$
10 Hz), 5.95 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.73-6.90 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.06 (1H, d, $J = 6.3Hz$), 7.22 (2H, d, $J = 8.4Hz$), 7.31 (1H, d, $J = 6.3Hz$)

Rf 値 : 0.54 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
15 = 10 : 1)

実施例 154

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-ピロリジノ-5-(3, 4-メチレンジオ
キシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジ
ン

20 実施例 83 と同様の方法により合成した。

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{26}N_2O_5 + H)^+$ として):

計算値 459.1920

測定値 459.1910

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.84-2.03 (4H, m), 3.15 (1H, dd, $J = 8.6Hz$, 9.6Hz), 3.28-3.44 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 4.62 (1H, d, $J = 9.6Hz$), 5.95 (2H, ABq, $J = 1.4Hz$, $\Delta \nu = 3.3Hz$), 6.20 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.72 (1H, s), 6.76 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7Hz$), 7.05 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 7.24 (2H, d, $J = 8.7Hz$)
25

30 Rf 値 : 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール

= 10 : 1)

実施例 155

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- (2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

文献記載の方法 [シンセシス (Synthesis)、第950頁-第952頁 (1988年) 参照] により調製した 2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニルマグネシウムブロミドを用い、実施例 144 と同様の方法で合成した。

mp : 235-237 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{24}H_{19}NO_5 + H)^+$ として) :

計算値 402.1341

測定値 402.1325

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.08-3.21 (3H, m), 4.42-4.56 (4H, m), 6.01 (2H, s), 6.65-7.25 (8H, m), 8.33 (1H, d, $J = 3.6Hz$), 12.39 (1H, brs)

Rf 値 : 0.41 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 156

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 2- (3-ヒドロキシプロピルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-7- [2- (2-ベンジルオキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 50- (5) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンに対し、DMF 中炭酸セシウム共存下、2-ベンジルオキシエチルブロミドを反応させ、(5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-7- [2- (2-ベンジルオキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリ

ジンを得た。

(2) (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン及びN-(3-ベンジルオキシプロピル) ベンズイミドイルクロリドを用い、実施例124-(1)、(2) 及び (4) と同様の方法により表題化合物を合成した。

mp : 168-173 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₈H₃₀N₂O₈ + H)⁺として) :

計算値 523.2080

測定値 523.2084

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.70 (2H, quint, J = 6.2Hz), 3.07 (1H, t, J = 8.7Hz), 3.20-3.37 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 5.0Hz), 3.65-3.80 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.91 (1H, td, J = 5.0Hz, 10.0Hz), 4.06 (1H, td, J = 5.0Hz, 10.0Hz), 4.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.83 (1H, d, J = 8.7Hz), 5.88 (2H, s), 6.37 (1H, dd, J = 0.9Hz, 8.5Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.3Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.70-6.78 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.5Hz)

Rf 値 : 0.32 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 157

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(N-メチル-3-ヒドロキシプロピルアミノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 156 の合成中間体に対し、実施例 127-(2) と同様の方法でN-メチル化し、以下実施例 156-(2) と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 92-95 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₂N₂O₈ + H)⁺として) :

計算値 537.2237

測定値 537.2223

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.55-1.78 (2H, m), 2.95 (3H,

s), 3.13 (1H, t, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.33-3.47 (3H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.67 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.86 (1H, td, $J = 5.1\text{Hz}$, 10.1Hz), 4.08 (1H, td, $J = 5.1\text{Hz}$, 10.1Hz), 4.40 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.91 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 1.0\text{Hz}$, 8.7Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.55 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.72-6.77 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}$, 8.7Hz)

Rf 値 : 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

10 実施例 158

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-シクロプロピルアミノ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 83 と同様の方法により合成した。

15 mp : 136-138.5 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ として):

計算値 445.1763

測定値 445.1754

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.48-0.56 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.95 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.93 (2H, ABq, $J = 1.5\text{Hz}$, $\Delta\nu = 2.1\text{Hz}$), 6.65-6.82 (4H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}$, 8.5Hz)

25 Rf 値 : 0.22 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 30 : 1)

実施例 159

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-(N-メチルイソプロピルアミノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

30

実施例151の化合物の前駆体である第三ブチルエステルを辛酸-ホルマリン混合液中で100℃で加熱還流することにより、N-メチル化を行い、引き続き第三ブチルエステルを切断することにより合成した。

mp : 94-96℃

5 高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{28}N_2O_5 + H)^+$ として):

計算値 461.2078

測定値 461.2078

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.05 (3H, d, $J = 6.7Hz$), 1.11 (3H, d, $J = 6.7Hz$), 2.77 (3H, s), 3.14 (1H, t, $J = 9.2Hz$), 3.81 (3H, s),
10 4.48 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 4.60 (1H, d, $J = 9.2Hz$), 4.69 (1H, sept, $J = 6.7Hz$), 5.94 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 5.95 (1H, d, $J = 1.4Hz$), 6.34 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.71-6.76 (3H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.8Hz$),
7.06 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 7.23 (2H, d, $J = 8.8Hz$)

Rf 値: 0.14 (メルク社製 シリカゲル60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール
15 = 30 : 1)

実施例 160

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-2-(N-メチルシクロプロピルアミノ)-
5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-(4-メトキシフェニル) シクロペ
ンテノ [1, 2-b] ピリジン

20 実施例 159 と同様の方法により合成した。

mp : 94-98℃

高分解能FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{26}N_2O_5 + H)^+$ として):

計算値 459.1920

測定値 459.1934

25 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.53-0.70 (2H, m), 0.70-0.90 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.17 (1H, dd, $J = 8.9Hz$, $9.5Hz$), 3.80 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J = 8.9Hz$), 4.61 (1H, d, $J = 9.5Hz$), 5.94 (2H, ABq, $J = 1.5Hz$, $\Delta\nu = 2.6Hz$), 6.72 (1H, d, $J = 1.1Hz$), 6.764 (1H, d, $J = 1.1Hz$), 6.766 (1H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 0.9Hz$, $8.6Hz$), 6.86 (2H, d, $J = 8.7Hz$), 7.09 (1H, dd, $J = 0.9$
30

Hz, 8.6Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.32 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 30 : 1)

実施例 161

5 (5RS, 6SR, 7SR)-2-エチルアミノ-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシエチル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 100-(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施
10 例 124-(1)、(2) 及び (4) と同様の方法で表題化合物を合成した。

mp : 225-228 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{28}N_2O_7 + H)^+$ として) :

計算値 505.1975

15 測定値 505.1985

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.99 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.35-3.43 (6H, m), 2.99 (1H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.00 (2H, s), 6.22 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.68-7.02 (7H, m), 12.22
20 (2H, brs)

Rf 値 : 0.50 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 162

25 (5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシ-2-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-2-プロピルアミノ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 102-(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロペニル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンの 2-プロ
30 ペニル体を用い、実施例 124-(1)、(2) 及び (3) と同様の方法により表

題化合物を合成した。

mp : 144-148 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₀N₂O₇ + H)⁺として) :

計算値 531.2131

5 測定値 531.2112

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.56
(2H, sext, J = 7.3Hz), 3.06-3.19 (3H, m), 3.44-3.94 (2H, m), 3.74
(3H, s), 4.42 (1H, d, J = 8.6Hz), 4.85 (1H, m), 5.44 (1H, brs),
5.92 (2H, s), 6.14 (1H, brs), 6.46 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.73-6.80
10 (5H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 値 : 0.28 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

以下の実施例 163 及び 164 の化合物は、実施例 162 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシ-2-プロペニル) - 4-メトキシフェニル] - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンをパラジウム-黒によって水素添加することにより合成した。

実施例 163

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 138-140 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₂N₂O₇ + H)⁺として) :

計算値 533.2288

25 測定値 533.2281

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.22
(3H, d, J = 6.0Hz), 1.55 (2H, sext, J = 7.3Hz), 2.77-2.92 (2H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.13 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.15 (1H, t, J = 9.1Hz), 3.75 (3H, s), 4.44 (1H, d, J = 9.1Hz), 4.86 (1H, t, J = 9.1 Hz), 5.93 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.73-6.80 (5H, m),
30

6.96 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.50 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

実施例 164

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

mp : 93-96 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , ($C_{30}H_{32}N_2O_7 + H$)⁺として) :

10 計算値 533.2288

測定値 533.2314

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 1.48 (2H, sext, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.56-2.70 (1H, m), 2.74-2.90 (1H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 4.75-4.95 (1H, m), 5.92 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.74-6.78 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.35 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

20 実施例 165

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方)

実施例 102- (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- [2- (2-メトキシカルボニルプロピル) - 4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの他方) を用い、実施例 102- (3) 及び 103 の方法で表題化合物を合成した。

mp : 125-127 °C

30 高分解能 FAB-MS (m/e , ($C_{27}H_{25}NO_7 + H$)⁺として) :

計算値 476.1709

測定値 476.1719

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.14 (3H, d, J = 6.9Hz), 2.60 (1H, dd, J = 9.3Hz, 12.7Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 3.18-3.26 (2H, m),
5 3.76 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.03 (1H, d, J = 9.5Hz),
5.95 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.96 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.69-6.88 (6H, m), 7.15 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.8Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.44 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値: 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール:酢酸 = 10:1:1)

実施例 166

(5RS, 6SR, 7SR)-6-カルボキシ-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(3-メトキシプロピル)-4-メトキシフェニル]シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

15 3-メトキシプロペン-1-イルトリブチルすずを用い、実施例 113 と同様の方法で合成した。

mp: 78-82 °C

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₇NO₆ + H)⁺として):

計算値 462.1917

20 測定値 462.1924

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-3.00 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.29-3.48 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.63 (1H, d, J = 9.9Hz), 4.97 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.97 (1H, d, J = 1.4Hz), 5.98 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.74 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J = 8.1Hz),
25 6.76 (1H, brs), 6.78 (1H, dd, J = 1.6Hz, 7.9Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.89-6.95 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.6Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.44 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値: 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノール = 15:1)

30 実施例 167

(5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 - アセトキシメチルカルボニルエチル) - 4 -
メトキシフェニル] - 6 - カルボキシ - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) シ
クロペンテノ [1, 2 - b] ピリジン

(1) (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 - カルボキシエチル) - 4 - メトキシフェニ
ル] - 6 - 第三ブトキシカルボニル - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) シク
ロペンテノ [1, 2 - b] ピリジン

実施例100- (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6 - 第三ブトキシカルボニル -
5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 7 - [2 - (2 - メトキシカルボニルエチ
ル) - 4 - メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2 - b] ピリジンを用い、実施
例2と同様の方法で (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 - カルボキシエチル) - 4 -
メトキシフェニル] - 6 - 第三ブトキシカルボニル - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシ
フェニル) シクロペンテノ [1, 2 - b] ピリジンを合成した。

(2) (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 - ジアゾメチルカルボニルエチル) - 4 - メ
トキシフェニル] - 6 - 第三ブトキシカルボニル - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシ
フェニル) シクロペンテノ [1, 2 - b] ピリジン

(1) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 - カルボキシエチル) - 4 - メトキ
シフェニル] - 6 - 第三ブトキシカルボニル - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニ
ル) シクロペンテノ [1, 2 - b] ピリジン (151mg, 0.292mmol) の THF (1.5
ml) 溶液に、-10℃にて TEA (45 μ l) の THF (1ml) 溶液、次いでクロロ
ギ酸プロピル (39 μ l) の THF (1ml) 溶液を加え、混合液を0℃で1時間攪
拌した。この反応液に、2% ジアゾメタン-エーテル溶液 (4ml) を加え、10
時間攪拌した。反応液に酢酸 (0.5ml) を加えた後減圧濃縮し、残渣をドライ
カラムフラッシュクロマトグラフィー (メルク社製 シリカゲル60/ヘキサ
ン: 酢酸エチル = 2:1 \rightarrow 1:1) にて精製し、(5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 -
ジアゾメチルカルボニルエチル) - 4 - メトキシフェニル] - 6 - 第三ブトキシカ
ルボニル - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2 - b]
ピリジン (78.3mg) を得た。

(3) (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7 - [2 - (2 - ジアゾメチルカルボニルエ
チル) - 4 - メトキシフェニル] - 6 - 第三ブトキシカルボニル - 5 - (3, 4 - メチレ
ンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2 - b] ピリジンを用い、実施例150-

(2) と同様の方法で、表題化合物を合成した。

mp : 94-100 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₉H₂₇NO₈ + H)⁺として) :

計算値 518.1815

5 測定値 518.1837

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 2.06 (3H, s), 2.65-3.25
(4H, m), 3.42 (1H, t, J = 9.8Hz), 3.77 (3H, s), 4.63 (1H, d, J =
9.8Hz), 4.69 (2H, s), 4.95 (1H, d, J = 9.8Hz), 6.01 (2H, s), 6.75
(1H, dd, J = 2.6Hz, 8.5Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.84-6.90
10 (3H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.18 (1H, dd, J = 4.8Hz, 7.5Hz),
7.31 (1H, td, J = 1.6Hz, 7.5Hz), 8.35 (1H, td, J = 1.6Hz, 4.8Hz)
Rf 値 : 0.55 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 168

15 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-ヒドロキシメチルカルボニ
ルエチル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シ
クロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 167 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-アセトキシメチルカル
ボニルエチル) - 4-メトキシフェニル] - 6-カルボキシ-5- (3, 4-メチレンジ
20 オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンをジオキサン中、4N
K₂CO₃ で処理することにより、表題化合物を合成した。

mp : 116-125 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₇ + H)⁺として) :

計算値 476.1709

25 測定値 476.1701

¹H-NMR (300MHz, アセトン-d₆, δ ppm) : 2.65-3.00 (3H, m), 3.05-
3.25 (1H, m), 3.41 (1H, t, J = 9.9Hz), 3.77 (3H, s), 4.10 (1H,
d, J = 8.6Hz), 4.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 4.63 (1H, d, J = 9.9Hz),
4.96 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.02 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.8Hz,
30 8.5Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.84-6.90 (3H, m), 7.05 (1H,

d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 4.7\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.32 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.35 (1H, td, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.7Hz)

Rf 値 : 0.33 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

5 実施例 169

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (3-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

10 実施例 167- (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-ジアゾメチルカルボニルエチル) - 4-メトキシフェニル] - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンのメタノール溶液中に、100 °C にて安息香酸銀のトリエチルアミン溶液を加えた。生じた生成物を TFA で処理し、次いでアルカリ加水分解することにより、表題化合物を合成した。

15 mp : 110-113 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{27}H_{27}NO_7 + H)^+$ として) :

計算値 490.1866

測定値 490.1895

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.96 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.12 (1H, dd, $J = 9.4\text{Hz}$, 13.8Hz), 2.37-2.42 (1H, m), 2.49 (1H, dd, $J = 10.2\text{Hz}$, 13.8Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 9.2\text{Hz}$, 13.6Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 5.8\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.44 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.66 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 5.98 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 5.994 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 6.69-6.96 (6H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)

25 Rf 値 : 0.47 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 170

30 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (3-カルボキシ-2-メチルプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ

ペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例102-(2) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実施例167-(1)、(2) 及び実施例169と同様の方法で、表題化合物を合成した。

mp : 98-101 °C

高分解能FAB-MS (m/e, (C₂₇H₂₅NO₇ + H)⁺として) :

計算値 476.1709

測定値 476.1707

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.84-2.10 (2H, m), 2.35-2.48 (2H, m), 2.70-2.91 (2H, m), 3.34 (1H, dd, J = 7.9Hz, 9.6Hz), 3.77 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 9.6Hz), 5.06 (1H, d, J = 9.9Hz), 5.97 (2H, s), 6.71-6.89 (6H, m), 7.13 (1H, dd, J = 4.9Hz, 7.7Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.45 (1H, d, J = 4.9Hz)

Rf 値 : 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

以下の実施例171~175の化合物は、実施例161と同様の方法で合成した。

実施例171

(5RS, 6SR, 7SR)-2-イソプロピルアミノ-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

mp : 149-152 °C

¹H-NMR (300MHz, aceton-d₆, δ ppm) : 1.10 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.5Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J = 8.9Hz, 9.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 8.9Hz), 4.90 (1H, d, J = 9.5Hz), 5.20 (1H, brs), 6.00 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.72-6.88 (5H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5Hz)

Rf 値 : 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール

= 10 : 1)

実施例 172

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシ-3-ヒドロキシ
プロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジ
オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの
一方)

mp : 176 °C (dec.)

高分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₂N₂O₈ + H)⁺として) :

計算値 549.2237

測定値 549.2217

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.92 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.57
(2H, sext, J = 7.2Hz), 2.58-3.38 (4H, m), 3.14 (2H, t, J = 7.2Hz),
3.74 (3H, s), 3.66-3.88 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.91-5.04
(1H, m), 5.91 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.68-6.83 (5H,
m), 6.98 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 値 : 0.44 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 5 : 1)

実施例 173

(5RS, 6SR, 7SR) - 2-エチルアミノ-6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキ
シプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)
シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 174

(5RS, 6SR, 7SR) - 2-イソブチルアミノ-6-カルボキシ-7- [2- (2-カル
ボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニ
ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.91 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.31 (3H,
d, J = 6.3Hz), 1.72-1.88 (1H, m), 2.62 (1H, t, J = 12.5Hz), 2.87
(2H, d, J = 6.6Hz), 2.88-3.02 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.49
(1H, t, J = 9.2Hz), 3.75 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 9.2Hz), 4.86 (1H,
d, J = 9.2Hz), 5.99 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.68 (1H,

d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.75-6.87 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.67 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

5 実施例 175

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-シクロペンチルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 154~156 °C

10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.30 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.35-2.03 (8H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.85-3.01 (1H, m), 3.21-3.35 (1H, m), 3.47 (1H, t, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.63-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.85 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.98 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.75-6.85 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

15 Rf 値 : 0.48 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 176

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2- [N- (メチル) プロピルアミノ] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 163 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンをメタノール中ジ
25 アゾメタンと処理し、ジメチルエステルとした後、実施例 160 と同様の方法により表題化合物を合成した。

mp : 90-95 °C

30 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.77 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.22 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.47 (2H, sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.80-3.13 (3H, m), 2.90

(3H, s), 3.18 (1H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 3.30 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.69-6.80 (5H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

5 Rf 値 : 0.54 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

以下の実施例 177~179 の化合物は、実施例 176 と同様の方法で合成した。

実施例 177

10 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) -4-メトキシフェニル] -2- [N- (メチル) イソプロピルアミノ] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 178

15 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) -4-メトキシフェニル] -2- [N- (メチル) エチルアミノ] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 179

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピル) -4-メトキシフェニル] -2- [N- (メチル) プロピルアミノ] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 158-162 °C

25 ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 0.76 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.46 (2H, sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 2.80-3.80 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.68-5.02 (1H, m), 5.90 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.68-6.86 (5H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.49 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 5 : 1)

30

実施例 180

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシエチル) - 4-メ
トキシフェニル] - 2- (N, N-ジエチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシ
フェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

5 実施例 161 で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 2-エチルアミノ-6-カルボキシ-7-
[2- (2-カルボキシエチル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオ
キシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンをメタノール中ジアゾメ
タン-エーテル溶液にてジメチルエステルとし、次いで、このものをアセト
ニトリル中アセトアルデヒド及びナトリウムシアノボロヒドリドと反応させ
10 ることにより、表題化合物を合成した。

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{30}H_{32}N_2O_7 + H)^+$ として):

計算値 533.2288

測定値 533.2281

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.05 (6H, t, $J = 6.9Hz$), 2.58-2.85
15 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 8.3Hz$), 3.29-3.48
(4H, m), 3.78 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 4.96 (1H, d, $J =$
8.3Hz), 5.94 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 6.68-6.81 (5H, m),
6.93 (1H, d, $J = 8.5Hz$), 7.07 (1H, d, $J = 8.6Hz$).

Rf 値: 0.61 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム:メタノー
ル:酢酸 = 10:1:1)
20

以下の実施例 181~183 の化合物は、実施例 180 と同様の方法で合成した。

実施例 181

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシエチル) - 4-メ
トキシフェニル] - 2- [N- (エチル) プロピルアミノ] - 5- (3, 4-メチレン
25 ジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{31}H_{34}N_2O_7 + H)^+$ として):

計算値 547.2444

測定値 547.2463

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.78 (3H, t, $J = 7.4Hz$), 1.02 (3H,
30 t, $J = 6.9Hz$), 1.48 (2H, sext, $J = 7.4Hz$), 2.57-2.86 (2H, m), 3.07-

3.47 (7H, m), 3.77 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.94 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.67-6.82 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.66 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄ / クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)

実施例 182

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2- (N, N-ジエチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 183

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2- [N- (エチル) プロピルアミノ] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 184

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-ピロリジノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

(1) (5RS, 6SR, 7SR) - 2- (4-ヒドロキシブチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6-メトキシカルボニル-7- [2- (2-メトキシカルボニルプロピル) - 4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 102- (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 7- [2- (2-メトキシカルボニルプロピル) - 4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンに対し、実施例 133 と同様の方法で N- (4-ベンゾイルオキシブチル) ベンゾイミドイルクロリドを作用させ、その後、実施例 134 と同様の方法で得た二塩基酸をジアゾメタン処理することにより、(5RS, 6SR, 7SR) - 2- (4-ヒドロキシブチルアミノ) - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6-メトキシカルボニル-7- [2- (2-メトキシカルボニルプロピル) - 4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

(2) (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-2-(4-ヒドロキシブチルアミノ)-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-6-メトキシカルボニル-7-[2-(2-メトキシカルボニルプロピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン及び塩化ルテニウム (II) トリストリフェニルホスフィン錯体のジオキサン溶液を、封管中 150 - 200 °C にて加熱して得た 2-ピロリジノ体をアルカリ加水分解することにより、表題化合物を合成した。

mp : 121-133 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.20-1.30 (3H, m), 1.82-1.96 (4H, m), 2.65 (1H, dd, J = 9.4Hz, 13.5Hz), 2.92-2.99 (1H, m), 3.25 (1H, t, J = 9.1Hz), 3.24-3.37 (4H, m), 3.43 (1H, dd, J = 6.3Hz, 13.5Hz), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 9.1Hz), 4.98 (1H, d, J = 9.1Hz), 5.96 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.73-6.80 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6Hz)

Rf 値 : 0.44 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

実施例 185

(5RS, 6SR, 7SR)-2-イソブチル-6-カルボキシ-7-[2-(2-カルボキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-5-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 85 と同様の方法により得た 2-イソブチル-6-エトキシカルボニル-7-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1,2-b] ピリジンを用い、実施例 102 及び 103 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.80 (3H, d, J = 6.6Hz), 0.81 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.3Hz), 2.62 (1H, dd, J = 12.5Hz, 13.3Hz), 2.88-3.03 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J = 5.7Hz, 13.3Hz), 3.61 (1H, t, J = 9.7Hz), 3.76 (3H, s), 4.59 (1H, d, J = 9.7Hz), 4.99 (1H, d, J = 9.7Hz), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.76-6.87 (4H, m), 6.93 (1H,

d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 1.1\text{Hz}$, 7.9Hz)

Rf 値 : 0.50 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

5 以下の実施例 186 及び 187 の化合物は、実施例 185 と同様の方法で合成した。

実施例 186

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-
メトキシフェニル] - 2-ブチル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロ
10 ペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

mp : 107-110 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.84 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.18-1.35
(2H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.40-1.56 (2H, m), 2.55-2.72
(3H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.36 (1H, dd, $J = 5.6\text{Hz}$, 13.1Hz),
15 3.60 (1H, t, $J = 9.7\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.99
(1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 6.00 (2H, brs), 6.70 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.775
(1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.785 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.81 (1H,
dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J =$
8.6Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)

20 Rf 値 : 0.40 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 187

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-
メトキシフェニル] - 2-シクロペンチル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニ
25 ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 188

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-
メトキシフェニル] - 2- [N- (メチル) イソプロピルアミノ] - 5- (3, 4-メ
チレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレ
30 オマーの一方)

実施例 176 と同様の方法で合成した。

実施例 189

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) -4-
メトキシフェニル] -2- [N- (エチル) イソプロピルアミノ] -5- (3, 4-メ
チレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレ
オマーの一方)

実施例 180 と同様の方法で合成した。

実施例 190

(5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (2-カルボキシプロピル) -4-メトキシフェニ
ル] -5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -6-メトキシカルボニルシクロペ
ンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 120- (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR) -6-第三ブトキシカルボニル-
5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -7- [2- (2-メトキシカルボニルプロ
ピル) -4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンに対し、メ
トキシカルボニル基をアルキル加水分解後ベンジル化してベンジルオキシカ
ルボニル基へと変換し、次いで第三ブトキシカルボニル基を TFA により切断
後炭酸セシウム/ヨウ化メチルでメトキシカルボニル基とし、最後に Pd-炭
素を用いる接触水素化分解により表題化合物を合成した。

mp : 85-87 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.32 (3H, d, J = 6.4Hz), 2.66 (1H,
t, J = 12.9Hz), 2.89-3.01 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 5.5Hz,
12.9Hz), 3.62 (1H, t, J = 9.8Hz), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.63
(1H, d, J = 9.8Hz), 5.03 (1H, d, J = 9.8Hz), 6.01 (2H, s), 6.73-
6.96 (6H, m), 7.23 (1H, dd, J = 5.0Hz, 7.7Hz), 7.44 (1H, td, J =
1.3Hz, 7.7Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.0Hz)

Rf 値 : 0.72 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 10 : 1)

実施例 191

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシ-3-ヒドロキシ
プロピル) -4-メトキシフェニル] -2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジ

オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの
他方)

実施例 172 と同様の方法で合成した。

mp : 192 °C (dec.)

5 高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{30}H_{32}N_2O_8 + H)^+$ として) :

計算値 549.2237

測定値 549.2252

1H -NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 0.92 (3H, t, $J = 7.2Hz$), 1.56
(2H, sext, $J = 7.2Hz$), 2.68-3.38 (4H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.74
10 (3H, s), 3.51-3.90 (2H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.69-5.05 (1H,
m), 5.90 (2H, s), 6.36-6.51 (1H, m), 6.66-7.00 (6H, m), 7.12-
7.23 (1H, m)

Rf 値 : 0.42 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
= 5 : 1)

15 実施例 192

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシ-3-ヒドロキシ
プロピル) -4-メトキシフェニル] -2- [N- (メチル) プロピルアミノ] -5-
(3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジ
アステレオマーの他方)

20 実施例 179 と同様の方法で合成した。

実施例 193

(5RS, 6SR, 7SR) -6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシエチル) -4-メ
トキシフェニル] -2- [N- (メチル) エチルアミノ] -5- (3, 4-メチレンジ
オキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

25 実施例 176 と同様の方法で合成した。

mp : 119-124 °C

高分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{29}H_{30}N_2O_7 + H)^+$ として) :

計算値 519.2131

測定値 519.2122

30 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 1.01 (3H, t, $J = 7.0Hz$), 2.58-2.87

(2H, m), 2.91 (3H, s), 3.01-3.24 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J = 8.6\text{Hz}$),
 3.42 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$),
 4.96 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$),
 6.68-6.80 (5H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

5 Rf 値 : 0.23 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)

実施例 194

(5RS, 6SR, 7SR) - 2-第二ブチルアミノ-6-カルボキシ-7- [2- (2-カル
ボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニ
 10 ル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (カルボキシプロピル基由来のジア
ステレオマーの一方)

第二ブチルアミンのラセミ体を用い、実施例 161 と同様の方法で合成した。

mp : 147-153 °C

¹H-NMR (300MHz, acetone-d₆, δ ppm) : 0.82 + 0.87 (3H, t \times 2, $J =$
 15 7.5Hz), 1.06 + 1.10 (3H, d \times 2, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$),
 1.13-1.61 (2H, m), 2.82-3.01 (2H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.275
 + 3.284 (1H, t \times 2, $J = 9.2\text{Hz}$), 3.58-3.70 (1H, m), 3.75 (3H, s),
 4.47 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.23 (1H, brs),
 6.00 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.73-6.89 (5H, m), 7.05 (1H,
 20 d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)

Rf 値 : 0.45 (メルク社製 シリカゲル 60F₂₅₄/クロロホルム : メタノール
 = 10 : 1)

実施例 195

(5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (3-カルボキシ-2-メチルプロ
 25 ピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-プロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)
(1) (5RS, 6SR, 7SR) - 7- [2- (3-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェ
ニル] - 2- [N- (ベンゾイル) プロピルアミノ] - 6-第三ブトキシカルボニル-
5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

30 実施例 102- (2) で得た (5RS, 6SR, 7SR) - 6-第三ブトキシカルボニル-

5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-7- [2- (2-メトキシカルボニルプロ
ピル)-4-メトキシフェニル] シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを用い、実
施例 124- (1) 及び (2) と同様の方法で合成した N-ベンゾイルジエステル
体を、ジオキサン溶媒中 4N NaOH と室温で反応させることにより、(5RS,
6SR, 7SR)-7- [2- (3-カルボキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-2- [N-
(ベンゾイル) プロピルアミノ]-6-第三ブトキシカルボニル-5- (3, 4-メチ
レンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジンを得た。

(2) (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7- [2- (3-カルボキシプロピル)-4-メ
トキシフェニル]-2- [N- (ベンゾイル) プロピルアミノ]-6-第三ブトキシ
カルボニル-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b]
ピリジンを用い、実施例 169 と同様の方法で表題化合物を合成した。

実施例 196

(5RS, 6SR, 7SR)-6-第三ブトキシカルボニル-7- [2- (2-メトキシカル
ボニル-2-プロペニル)-4-メトキシフェニル]-5- (3, 4-メチレンジオキシ
フェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン

実施例 99- (1) で得た (5RS, 6SR, 7SR)-7- (2-トリフルオロメタンス
ルホニルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-第三ブトキシカルボニル-5- (3,
4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (100mg,
0.169mmol) 及び LiCl (21mg) を窒素気流下シュレンク管に計り取り、こ
こに文献記載の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・
ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc. Chem. Commun.) 第1339
頁～第1340頁 (1986年) 又は、テトラヘドロン (Tetrahedron) 第47巻、
第5901頁 (1991年) 参照] により調製した (2-メトキシカルボニル-2-プ
ロペニル) トリブチルすず (131mg) の DMF (1.5ml) 溶液を加え、さらに、
塩化パラジウム (II) ビストリフェニルホスフィン錯体 (6mg) を加え、混合
物を 100℃ にて 15 時間加熱攪拌した。反応液に AcOEt (3ml) 及び 40% KF
水溶液 (1ml) を加え、混合液を 10 分間激しく攪拌した。生じた沈澱をセラ
イト濾過により濾別し、濾液と洗液を合わせて水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥し
た。溶媒を減圧下留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (メルク社製 シリカゲル 60/ヘキサン: AcOEt = 2:1) にて精製し、

表題化合物 (85.7mg) を合成した。

実施例 197

5 (5RS, 6SR, 7SR) - 2 - (1-エチルプロピルアミノ) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 171 と同様の方法で合成した。

以下の実施例 198~200 の化合物は、実施例 162 及び 163 と同様の方法により合成した。

実施例 198

10 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-第三ブチルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 199

15 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシ-2-プロペニル) - 4-メトキシフェニル] - 2-イソプロピルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

実施例 200

20 (5RS, 6SR, 7SR) - 6-カルボキシ-7- [2- (2-カルボキシプロピル) - 4-メトキシフェニル] - 2-シクロヘキシルアミノ-5- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) シクロペンテノ [1, 2-b] ピリジン (ジアステレオマーの一方)

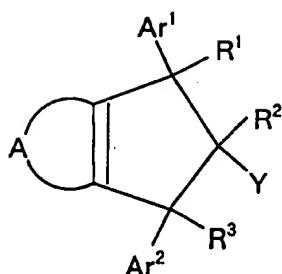
産業上の利用可能性

本発明の複素芳香環が縮合したシクロペンテン誘導体は、内在性の生理活性ペプチドであるエンドセリンに対して強い拮抗作用を有することから、エンドセリンが関与する血管及び気管筋収縮作用に拮抗する薬剤として、ひいてはヒトの高血圧症、肺高血圧症、レイノー病、気管支喘息、動脈硬化症、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、胃潰瘍及び糖尿病の治療薬として有用である。また、再狭窄、前立腺肥大症、エンドトキシンショック、エンドトキシン起因の多臓器不全若しくは播種性血管内凝固更にシクロスポリン誘発の腎障害及び高血圧等の治療薬としても有用である。

30

請求の範囲

(1) 一般式



[I]

- [式中、 Ar^1 及び Ar^2 は、それぞれ独立して、アリール環上の任意の水素原子
 が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、 C_1 - C_6 アルコキシカル
 ボニル基、モノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノカルボニル基、カルバモイ
 ル基、テトラゾール-5-イル基、メチレンジオキシ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、
 C_2 - C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基、 C_1 - C_6
 アルキル基、 C_2 - C_6 アルケニル基及び C_2 - C_6 アルキニル基（但し、該 C_1 - C_6 ア
 ルコキシ基、 C_2 - C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミ
 ノ基、 C_1 - C_6 アルキル基、 C_2 - C_6 アルケニル基及び C_2 - C_6 アルキニル基は、フェ
 ニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、アミノ
 基、モノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基、ヒドロキシ C_1 - C_6 アルキルカ
 ルボニル基、 C_1 - C_6 アシロキシ C_1 - C_6 アルキルカルボニル基、カルボキシ
 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル基、カルボキシ C_1 - C_6 アルコキシカルボニル
 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル基、モノ若しく
 はジ C_1 - C_6 アルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基、 C_1 - C_6 アルキルス
 ルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カ
 ルボキシ基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2,
 3, 5-オキサチアゾール-4-イル基及び 5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジ
 アゾール-3-イル基からなる群より選ばれる 1~3 個の置換基で置換されてい
 てもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシ基が選択された場
 合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれ
 る 1~4 個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、

ピリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基又はジヒドロベンゾフラニル基を示し； R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基又は C_1 - C_6 アルキル基を示すか、或いは R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 が合して単結合を示し； Y は式： $-\text{CO}-R^4$ （式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、モノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ基、又はアリール環上の任意の水素原子が C_1 - C_6 アルキル基で置換されていてもよい、アリールスルホニルアミノ基若しくはアリール C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ基を示す）で表される基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアゾール-4-イル基又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を示し； A は、隣接する炭素-炭素2重結合と合して、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる、任意の1~4個のヘテロ原子を含む5又は6員環の複素芳香環を示す（但し、該複素芳香環上の任意の1~2個の水素原子は、水酸基、アミノ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基、 C_1 - C_6 アルキルチオ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3 - C_8 シクロアルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3 - C_8 シクロアルキル C_1 - C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい $\text{N}-(C_1-C_6\text{アルキル})-\text{N}-(C_3-C_8\text{シクロアルキル})$ アミノ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよい $\text{N}-(C_1-C_6\text{アルキル})-\text{N}-(\text{アロイル})$ アミノ基、アルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_4 - C_7 環状イミノ基、カルボキシ基、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 C_2 - C_6 アルカノイル基、アロイル基、又は水酸基、アミノ基、 C_1 - C_6 アルコキシ基及びモノ若しくはジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、 C_1 - C_6 アルキル基、 C_3 - C_8 シクロアルキル基、 C_3 - C_8 シクロアルキル C_1 - C_6 アルキル基、 C_2 - C_6 アルケニル基若しくは C_2 - C_6 アルキニル基で置換されていてもよく、又該複素芳香環が少なくとも1個以上の窒素原子を含む時、該窒素原子は酸化されて N -オキシド基を形成していてもよい）で表される複素芳香環の縮合したシクロペンテン誘導体又はその製薬上許容される塩。

(2) A が、隣接する炭素-炭素2重結合と合して、5又は6員環の含窒素芳香環、又はこれらのN-オキシド環（但し、該複素芳香環上の任意の1~2個の水素原子は、水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいモノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3-C_8 シクロアルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキルアミノ基、アルキル若しくはアルキレン上に水酸基が置換していてもよいN- (C_1-C_6 アルキル)-N- (C_3-C_8 シクロアルキル) アミノ基、アルキル上に水酸基が置換していてもよいN- (C_1-C_6 アルキル)-N- (アロイル) アミノ基、アルキレン上に水酸基が置換していてもよい C_4-C_7 環状イミノ基、又は水酸基、アミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基及びモノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基若しくは C_2-C_6 アルキニル基で置換されていてもよい) を示す基である、請求項1記載の複素芳香環の縮合したシクロペンテン誘導体又はその製薬上許容される塩。

(3) A が隣接する炭素-炭素2重結合と合して、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環又はチアゾール環を示す基であり、 Ar^1 及び Ar^2 が、それぞれ独立して、芳香環上の任意の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、メチレンジオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基及び C_2-C_6 アルキニル基（但し、該 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_2-C_6 アルケニルオキシ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基及び C_2-C_6 アルキニル基は、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、 C_1-C_6 アシロキシ C_1-C_6 アルキルカルボニル基、カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルボキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、モノ若しくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ

カルボニル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基、テトラゾール-5-イルアミノカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基及び5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい（但し、該置換基として水酸基及びカルボキシル基が選択された場合、両者は合してラクトン環を形成していてもよい）からなる群より選ばれる1~4個の置換基により置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基又はジヒドロベンゾフラニル基である、請求項1記載の複素芳香環の縮合したシクロペンテン誘導体又はその製薬上許容される塩。

(4) Aが隣接する炭素-炭素2重結合と合して、ピリジン環を形成する基である、請求項1、2又は3記載の複素芳香環の縮合したシクロペンテン誘導体又はその製薬上許容される塩。

(5) 請求項1、2、3又は4記載の複素芳香環の縮合したシクロペンテン誘導体又はその製薬上許容される塩を含有することを特徴とする高血圧、肺高血圧、レイノー病、急性腎不全、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化症、気管支喘息、胃潰瘍、糖尿病、再狭窄、前立腺肥大、エンドトキシンショック、エンドトキシンを起因とする多臓器不全や播種性血管内凝固及び／又はシクロスポリン誘発の腎障害や高血圧等の治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D405/04, 405/14, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D405/04, 405/14, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS. ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 59-190956 (Kin Meiju), October 29, 1984 (29. 10. 84), Claim & US, A, 4539414	1-5
A	US, A, 4845129 (Sandoz Pharm. Corp.), July 4, 1989 (04. 07. 89), Claims, (Family: none)	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 29, 1994 (29. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

February 7, 1995 (07. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D405/04.405/14.A61K31/44		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D405/04.405/14.A61K31/44		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 59-190956 (金明儒), 29. 10月. 1984 (29. 10. 84), 特許請求の範囲 & US, A, 4539414	1-5
A	US, A, 4845129 (Sandoz Pharm. (orp.)), 4. 7月. 1989 (04. 07. 89). Claims (ファミリーなし)	1-5
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
29. 11. 94	07.02.95	
名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	
日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	池田 正人 印	4 C 7 6 0 2
電話番号 03-3581-1101 内線		3454

THIS PAGE BLANK (USPTO)